



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0917562-8 B1



(22) Data do Depósito: 30/07/2009

(45) Data de Concessão: 06/04/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA CONTRA OXIDAÇÃO

(51) Int.Cl.: A01N 43/90; A61K 31/519.

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2008 US 61/085,594; 03/09/2008 US 61/093,810.

(73) Titular(es): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A..

(72) Inventor(es): RAJESHWAR MOTHERAM; GOPAL KRISHNA; MIN DING.

(86) Pedido PCT: PCT US2009004399 de 30/07/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/014234 de 04/02/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/02/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA PARA UMA EMULSÃO. Composições farmacêuticas, e um método de estabilizar as composições farmacêuticas tendo clevidipina, ou qualquer sal farmacêuticamente aceitável da mesma, como o ingrediente ativo é descrito. O método inclui diminuir ou inibir a via de oxidação da clevidipina. Isto pode ser realizado reduzindo a quantidade que a composição farmacêutica é exposta ao oxigênio e/ou à luz durante os processos de fabricação e armazenamento. De acordo com este método, oxigênio deve ser removido ou substituído, ou luz deve ser suficientemente bloqueada de modo que a energia da luz não pode alcançar o ingrediente ativo da composição, ou é reduzida para um nível que a reação de oxidação induzida por luz que converte clevidipina para H324nS é minimizada, de modo que p nível detectável total de H324nS em uma amostra de composição dada não excede cerca 0 2% em uma base de peso por peso.

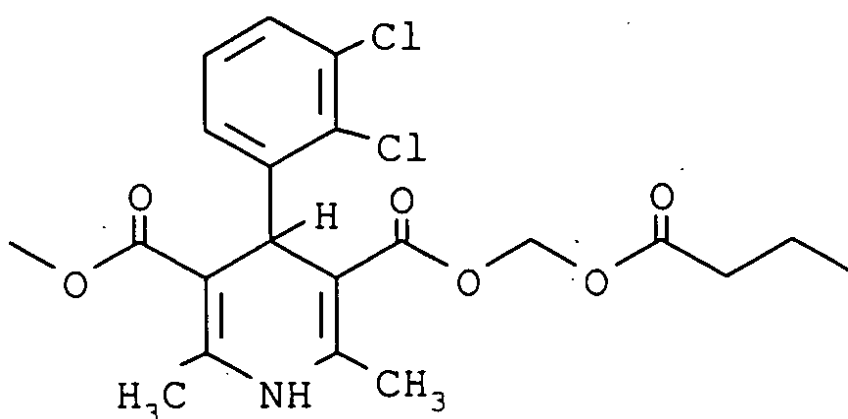
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COM-
POSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA CONTRA OXIDAÇÃO**".
CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção imediata refere-se aos métodos de estabilizar composições farmacêuticas, e em particular aos métodos de estabilizar composições tendo clevidipina como um ingrediente ativo, e a formulação de tais composições com níveis minimizados de impurezas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Clevidipina que é também conhecida como Cleviprex™, é um antagonista de cálcio seletivo vascular, de ação curta que foi mostrado reduzir a pressão sanguínea arterial com uma terminação rápida do efeito devido ao metabolismo pelas esterases sanguíneas e teciduais. Como um vasodilatador seletivo arterial, clevidipina reduz a resistência vascular periférica diretamente, sem dilatar o leito de capacidade venosa.

[003] O nome químico de clevidipina é 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinodicarboxilato de butiroximetil metila (C₂₁H₂₃Cl₂NO₆). Sua estrutura correspondente é como segue:



[004] Clevidipina é tipicamente formulada como uma emulsão líquida adequada para administração intravenosa. Emulsões lipídicas são extensamente usadas no uso de nutrição parenteral durante aproximadamente 30 anos e no recente passado foi usada como veículos

de fármaco para fármacos insolúveis tais como propofol (Diprivan®), e diazepam. Além de sua habilidade para liberar fármacos insolúveis, as emulsões são também formas de dosagem adequadas para fármacos como clevidipina que são suscetíveis à quebra hidrolítica. Emulsões foram também relatadas impedir os fármacos de aderirem aos conjuntos de administração de plástico usados durante a injeção intravenosa, e reduzem toxicidade local sob infusão.

[005] Como uma composição farmacêutica, é essencial que a clevidipina mantenha sua estabilidade. Durante os últimos anos, várias impurezas foram identificadas em composições contendo clevidipina como um ingrediente ativo. Por exemplo, um pouco de impurezas surge do processo usado na fabricação de clevidipina, enquanto outros são devido à degradação gradual do ingrediente ativo. Como uma composição farmacêutica, é essencial manter a estabilidade e minimizar a quantidade de impurezas independente de sua fonte ou mecanismo de degradação.

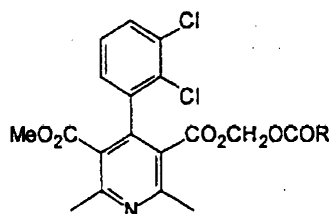
[006] Portanto, uma necessidade existe por métodos para manter a estabilidade das composições tendo clevidipina como um ingrediente ativo. Também existe uma necessidade por composições de clevidipina tendo perfis de estabilidade aceitáveis com respeito a seus últimos níveis de potência e impureza.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] A presente invenção utiliza da descoberta que certas impurezas em uma composição farmacêutica compreendendo clevidipina podem ser minimizadas reduzindo ou impedindo uma reação de oxidação.

[008] Mais especificamente, a presente invenção utiliza das descobertas que uma composição farmacêutica tendo clevidipina como um ingrediente ativo é sensível a exposição à luz e exposição ao ar. Sob exposição à luz, a clevidipina é suscetível à degradação. Exposi-

ção à luz pode dar origem a um nível inaceitável de uma impureza, conhecida como H324/78, que é também chamada 4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridinodicarboxilato de butiroxilmetil metila). Sua estrutura é mostrada na fórmula seguinte:



H324/78
R = CH₂CH₂CH₃

[009] Consequentemente, o primeiro aspecto da presente invenção descreve um método de manter a estabilidade de uma composição farmacêutica tendo clevidipina, ou quaisquer de suas formas de sal farmacêuticamente aceitável, como o ingrediente ativo. O método inclui a diminuição ou inibição da via de oxidação da clevidipina. Isto é realizado reduzindo a quantidade que a composição farmacêutica fica exposta à luz durante os processos de fabricação e armazenamento, de modo que estes processos não necessitam ser executados sob qualquer tipo de condições de iluminação especiais ou alteradas. De acordo com este método, a luz pode ser bloqueada suficientemente de modo que a energia luminosa não pode alcançar o ingrediente ativo da composição, ou é reduzida para um nível que a reação de oxidação induzida por luz que converte a clevidipina para H324/78 é minimizada, de modo que o nível detectável total de H324/78 em uma amostra da composição dada não excede cerca de 0,2% em uma base de peso por peso, ou a razão de clevidipina para H324/78 em uma base de peso por peso é igual ou maior que cerca de 450 para 1.

[0010] A presente invenção também inclui um método de preservar a estabilidade de uma composição farmacêutica tendo clevidipina como um ingrediente ativo, compreendendo colocar a composição em

um recipiente vedável que reduz a quantidade que a clevidipina fica exposta à luz, de modo que o nível de H324/78 não excede a 0,2% em uma base de peso por peso. O recipiente pode ser tingido, pigmentado, colorido, opaco ou outra cor escura ou material. O método pode também incluir colocar o recipiente em uma embalagem secundária que ainda reduz a quantidade que a clevidipina fica exposta à luz. A embalagem secundária pode ser uma caixa de papelão, envoltório, ou outras formas de cobertura secundária.

[0011] A presente invenção também inclui um método de manter a estabilidade de uma composição farmacêutica tendo clevidipina como o ingrediente ativo, incluindo diminuição ou, do contrário, inibição da via de oxidação de clevidipina reduzindo ou inibindo a quantidade de oxigênio no processo de fabricação e/ou armazenamento da composição. Isto pode ser feito substituindo o oxigênio com nitrogênio. O mesmo pode ser feito no processo de emulsificação onde os componentes são cobertos com um gás inerte, tal como nitrogênio, por exemplo, ao longo do processo de fabricação e/ou armazenamento para minimizar e/ou substituir os compostos oxidantes.

[0012] A presente invenção também inclui um método de identificar e quantificar os níveis de H324/78 em amostras farmacêuticas tendo clevidipina como um ingrediente ativo. Isto pode ser realizado através de cromatografia de coluna, tal como cromatografia líquida de pressão alta ("HPLC"). Com base neste método de detectar H324/78, o limite inferior de detecção, ou o nível detectável mínimo de H324/78, pode ser aproximadamente 0,01% do ingrediente ativo de clevidipina. Alternativamente, o limite inferior de detecção de H324/78 pode ser exposto como uma razão de clevidipina para H324/78 onde a razão das áreas de pico de HPLC da clevidipina para H324/78 pode ser tão alta quanto 10,000 para 1.

[0013] O segundo aspecto da presente invenção inclui composi-

ções farmacêuticas obtidas, preparadas ou mantidas usando os métodos descritos na presente invenção, e em particular, composições farmacêuticas tendo clevidipina ou quaisquer de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como um ingrediente ativo, em que as composições têm um nível reduzido de H324/78.

[0014] Em particular, a presente invenção descreve uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade efetiva de clevidipina ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que a composição é submetida à exposição reduzida à luz ou oxigênio e contém H324/78 na quantidade de cerca de igual ou não maior que 0,2% em uma base de peso por peso.

[0015] A presente invenção também inclui uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade efetiva de clevidipina ou qualquer um de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, estabilizada mediante redução da exposição de clevidipina à luz ou oxigênio, em que a razão de clevidipina para H324/78 é igual ou maior que cerca de 500 para 1 em uma base de peso por peso.

[0016] A presente invenção também inclui uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade efetiva de clevidipina e uma quantidade detectável de H324/78, em que a razão de clevidipina para H324/78 é igual ou maior que cerca de 500 para 1 em uma base de peso por peso.

[0017] A presente invenção também inclui uma formulação farmacêutica para uma emulsão que inclui clevidipina; uma fase de lipídio; um emulsificante; e água ou um tampão onde a clevidipina, fase de lipídio, emulsificante e água ou tampão são cobertos com um gás inerte, tal como nitrogênio, na produção da emulsão.

[0018] O terceiro aspecto da presente invenção inclui métodos de tratar ou impedir uma doença ou condição em um indivíduo em necessidade dos mesmos, administrando ao indivíduo uma composição e/ou

formulação farmacêutica descrita na presente invenção. Como aqui usado, uma doença ou condição refere-se a qualquer doença ou condições que podem ser tratadas ou impedidas usando antagonista de canal de cálcio seletivo, tal como clevidipina ou quaisquer de suas formas de sal farmacêuticamente aceitável. Exemplos de tal doença ou condições incluem, sem limitação, hipertensão (primária e secundária), hipertensão aguda, pressão alta, dor torácica (angina), enxaquecas, complicações de aneurisma cerebral, batidas cardíacas irregulares (arritmia) e doença de Raynaud.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0019] Entendimento da presente invenção será facilitado por consideração da descrição detalhada seguinte das modalidades da presente invenção tomada junto com os desenhos em anexo em que numerais iguais se referem a partes iguais, e em que:

[0020] A figura 1 ilustra uma via de degradação proposta de clevidipina;

[0021] A figura 2A é um cromatograma de HPLC ilustrando o nível de detecção dos vários degradantes de clevidipina na amostra 2;

[0022] A figura 2B é um cromatograma de HPLC ilustrando o nível de detecção dos vários degradantes de clevidipina na amostra 3; e

[0023] A figura 3 ilustra uma superposição de Cromatogramas de HPLC de vários picos com relação à clevidipina e vários outros compostos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0024] É para ser entendido que as figuras e descrições da presente invenção foram simplificadas para ilustrar elementos que são relevantes para uma compreensão clara da presente invenção, eliminando, para o propósito de clareza, muitos outros elementos encontrados nas composições farmacêuticas típicas e métodos de estabilização. Aqueles versados na técnica reconhecerão que similares ele-

mentos e/ou etapas são desejáveis e/ou requeridos na implementação da presente invenção. Porém, porque tais elementos e etapas são bem conhecidos na técnica, e porque eles não facilitam uma compreensão melhor da presente invenção, um debate de tais elementos e etapas não é fornecido aqui. A descrição aqui é direcionada a todas tais variações e modificações para tais elementos e métodos conhecidos aqueles versados na técnica. Além disso, as modalidades identificadas e ilustradas aqui são para propósitos exemplares apenas, e não são intencionadas ser exclusivas ou limitadas em sua descrição da presente invenção.

[0025] Como previamente mencionado, clevidipina é um agente de bloqueio de canal de cálcio de di-hidropiridina de ação rápida desenvolvido para o tratamento de várias condições, tais como hipertensão, incluindo hipertensão primária, hipertensão secundária, hipertensão aguda, hipertensão crônica e hipertensão perioperativa em cirurgia cardíaca, pressão alta, dor torácica (angina), enxaquecas, complicações de aneurisma cerebral, batidas cardíacas irregulares (arritmia) e doença de Raynaud. Como um vasodilatador seletivo arterial, clevidipina reduz a resistência vascular periférica diretamente, sem dilatar o leito de capacidade venosa. O efeito final pode ser uma redução na pressão sanguínea sistólica.

[0026] Como aqui usado, o termo "clevidipina" significará e incluirá todas as variedades de formas da clevidipina. A menos que do contrário especificado, exemplos de tais formas incluem todos sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, isômeros, estereoisômeros, formas cristalinas e amorfas.

[0027] Como aqui usado, o termo "sal farmacologicamente aceitável" referirá aos sais preparados de bases ou ácidos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de sais derivados de ba-

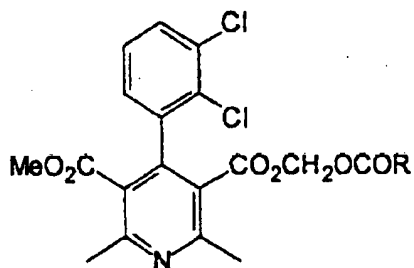
ses inorgânicas incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco, e similares. Particularmente preferidos são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio, e sódio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas de permuta de íons básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e similares.

[0028] As composições e/ou formulações farmacêuticas como descritas aqui e que fazem parte da presente invenção podem ser usadas para tratar ou impedir estas e outras condições similares. Informação mais detalhada sobre di-hidropiridinas de ação curta e suas indicações clínicas pode ser encontrada na patente U. S. 5.856.346, a descrição inteira desta é aqui incorporada por referência como se exposta em sua totalidade.

[0029] A presente invenção utiliza-se da descoberta que uma composição farmacêutica tendo clevidipina como um ingrediente ativo é sensível à degradação sob certas condições. Mais especificamente, foi descoberto que exposição à luz e exposição ao oxigênio levam a uma degradação acelerada da clevidipina, e tal degradação pode comprometer a pureza e por fim a potência da clevidipina. Como mostrado no fluxograma da figura 1, a via de degradação para clevidipina inclui vários processos químicos e pode levar a numerosas impurezas, tais como H324/78, H152/66, H152/81, H168/79, H207/59, e H207/36,

por exemplo.

[0030] Foi descoberto que, sob luz, clevidipina oxida-se em H324/78, o análogo de piridina do ingrediente ativo. H324/78 é também chamado 4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-3,5-piridinodicarboxilato de butiroxilmetil metila, e é mostrado na fórmula seguinte:



H324/78
R = CH₂CH₂CH₃

[0031] A presente invenção inclui um método de manter a estabilidade de uma composição farmacêutica tendo clevidipina como o ingrediente ativo, e inclui diminuição ou do contrário, inibição da via de oxidação de clevidipina. Isto pode ser realizado de vários modos.

[0032] De acordo com um aspecto da presente invenção, oxidação de clevidipina pode ser reduzida reduzindo a quantidade de exposição à luz para a composição farmacêutica durante o processo de fabricação e armazenamento, de modo que estes processos não necessitam ser executados sob qualquer tipo de condições de iluminação especiais ou alteradas. Para realizar isso, a luz deve ser suficientemente bloqueada de modo que energia luminosa não pode alcançar o ingrediente ativo da composição, ou é reduzida para um nível que a reação de oxidação induzida por luz que converte clevidipina para H324/78 é minimizada, de modo que o nível total de H324/78 em uma amostra de composição dada não excede a aproximadamente 0,2%, ou a razão de clevidipina para H324/78 não excede aproximadamente 500 para 1.

[0033] Em uma modalidade exemplar da presente invenção, emulsões de clevidipina são armazenadas em recipientes primários vedá-

veis e tingidos, pigmentados, coloridos, opacos ou do contrário escuros, (tais como garrafas, sacos ou tubos, por exemplo), como entendido por aqueles versados na técnica para reduzir a quantidade de exposição à luz para os materiais contidos. Por exemplo, garrafas de vidro de cor escura podem ser usadas, recipientes de polietileno de alta densidade pigmentado ("HDPE") podem ser usados, ou qualquer outro tipo de recipiente bloqueador de luz, contanto que o recipiente seja tipo farmacêutico e não contamine a composição farmacêutica contida dentro do mesmo.

[0034] Em outra modalidade, o método pode incluir as etapas de colocar o recipiente primário em uma embalagem secundária, tal como um papelão, caixa de papelão, envoltório, ou outro recipiente ou cobertura adequada para reduzir a quantidade de exposição à luz para o recipiente primário. Por exemplo, tal embalagem secundária pode incluir uma envoltura ou cápsula de alumínio. Um recipiente de HDPE secundário pode também ser usado. A embalagem secundária pode também ser tingida, pigmentada, colorida, opaca ou do contrário escura para impedir ou reduzir a quantidade de exposição à luz para o ingrediente ativo da composição farmacêutica.

[0035] A embalagem secundária pode ser usada junto com a etapa de fornecer um recipiente primário protetor, ou pode ser usada com um recipiente primário padrão, não protetor. Por exemplo, o método pode incluir armazenar a composição farmacêutica contendo clevidipina como um ingrediente ativo em um recipiente primário de vidro vedado, transparente, e é ainda coberto com uma cápsula de alumínio. Em uma outra modalidade exemplar, estes recipientes de vidro cobertos podem ser acondicionados em caixas de papelão que ainda reduzem a exposição à luz. Como descrito aqui, qualquer número ou combinação de recipientes ou empacotamento primários e secundários protetores e não protetores podem ser usados.

[0036] A presente invenção também inclui um método de manter a estabilidade de uma composição farmacêutica tendo clevidipina como o ingrediente ativo, incluindo diminuição ou do contrário, inibição da via de oxidação de clevidipina reduzindo ou inibindo a quantidade de oxigênio no processo de fabricação da composição, como também o processo de emulsificação na formulação final.

[0037] Em uma modalidade da presente invenção, clevidipina é fabricada por reação de ácido 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-di-hidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-S-piridinocarboxílico com butirato de clorometila para obter clevidipina. Esta reação pode ser opcionalmente feita na presença de um carbonato de hidrogênio correspondente, tal como KHCO_3 , em acetonitrila refluxante. Sais inorgânicos podem ser removidos através de filtração e o produto é cristalizado pela adição de isopropanol e água com esfriamento subsequente. Este pode também ser cristalizado trocando o solvente de acetonitrila por uma mistura de álcool, tal como etanol ou isopropanol, e água com evaporações repetidas. Na outra purificação do produto, os cristais são lavados com uma mistura de água e etanol ou isopropanol. O produto pode ser dissolvido em isopropanol refluxante, cristalizado por esfriamento, isolado através de filtração e por fim lavado com uma água e mistura de isopropanol. Uma descrição mais detalhada do processo de fabricação de clevidipina pode ser encontrada na patente U. S. 6.350.877, a descrição inteira desta é aqui incorporada por referência como se exposto em sua totalidade.

[0038] Clevidipina é tipicamente formulada como uma emulsão líquida adequada para administração intravenosa. Emulsões de lipídio são extensamente usadas no uso de nutrição parenteral durante aproximadamente 30 anos e no recente passado foram usadas como veículos de fármaco para fármacos insolúveis tais como propofol (Diprivan®), e diazepam. Além de sua habilidade para liberar fármacos inso-

lúveis, as emulsões são também formas de dosagem adequadas para fármacos como clevidipina que é suscetível à quebra hidrolítica. Emulsões foram também relatadas impedir os fármacos de aderirem aos conjuntos de administração de plástico usados durante a injeção intravenosa, e reduzem toxicidade local sob infusão.

[0039] Tipicamente, cada mL pode conter 0,5 mg de clevidipina em aproximadamente 20% de emulsão de óleo de soja para administração intravenosa. Outros ingredientes podem incluir glicerina, fosfolípidos de gema de ovo purificados e hidróxido de sódio para ajustar o pH. Em geral, água para injeção é dispensada em um tanque da mistura em cerca de 74°C - 78°C. Glicerina é adicionada, e a fase aquosa é esfriada para cerca de 60°C - 70°C antes da adição da fase de óleo. Para a fase de óleo, óleo de soja é dispensado em um tanque de dissolução, misturado e aquecido para cerca de 70°C - 82°C. Clevidipina é depois acrescentada à mistura de óleo de soja e aquecida para cerca de 78°C - 82°C. Fosfolípidos de gema de ovo são depois acrescentados à mistura. As fases aquosas e oleosas são misturadas para formar uma emulsão, e o pH é ajustado com 1N de hidróxido de sódio para um pH de cerca de 6,0 a cerca de 8,8. A emulsão é depois homogeneizada para uma pressão de cerca de 3,4/55,2 MPa (500/8000 psi) e uma temperatura de cerca de 50°C - 55°C para um tamanho de partícula fino. As amostras são filtradas e dispensadas em garrafas de 50 mL ou 100 mL e tampadas com rolhas de borracha siliconizada, e vedadas com plissagem com uma cápsula de alumínio. Mais informação com relação à formulação de clevidipina pode ser encontrada na patente U. S. 5.739.152, a descrição inteira desta é aqui incorporada por referência como se exposta em sua totalidade.

[0040] De acordo com um aspecto da presente invenção, o método acima descrito pode incluir a remoção de oxigênio de qualquer um ou ambos dos processos de fabricação e armazenamento. Por exem-

plo, isto pode ser feito substituindo oxigênio por um gás inerte, tal como nitrogênio. O mesmo pode ser feito no processo de emulsificação onde os componentes são cobertos com um gás inerte, tal como nitrogênio, ao longo do processo para minimizar e/ou substituir os compostos oxidantes.

[0041] De acordo com um aspecto da presente invenção, os métodos supracitados de estabilizar os compostos farmacêuticos tendo clevidipina como um ingrediente ativo fornecem uma vida de prateleira de pelo menos 36 meses para as composições, quando armazenadas em aproximadamente 2°C a 8°C. Após serem removidas desta condição refrigerada e colocadas em quase temperatura ambiente (15°C a 30°C), as composições permanecem estáveis por até pelo menos 2 meses adicionais.

[0042] A presente invenção também inclui um método de identificar e quantificar os níveis de H324/78 em amostras farmacêuticas tendo clevidipina como um ingrediente ativo. Em uma modalidade, um método de detectar H324/78 em amostras farmacêuticas tendo clevidipina como um ingrediente ativo inclui a etapa de isolar os compostos químicos individuais que compõem os degradantes ou impurezas encontradas na via de degradação de clevidipina. Isto pode ser realizado através de cromatografia de coluna, tal como cromatografia líquida de pressão alta ("HPLC"), por exemplo. A amostra farmacêutica tendo clevidipina como um ingrediente ativo pode ser introduzida em volume pequeno à coluna e a análise resultante do eluente pode ilustrar no isolamento e identificação dos picos representativos dos degradantes, tais como H324/78. Como pode ser entendido por aqueles versados na técnica, qualquer otimização do método de HPLC pode ser executada para dar a melhor separação dos picos como entre as várias impurezas encontradas na degradação da clevidipina. Exemplos de tal detecção podem ser vistos na figura 2, onde a detecção de vários de-

gradantes dentro das amostras de emulsão de clevidipina foi feita por HPLC. Outros métodos de detecção podem também ser usados, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear, ou outras técnicas espectroscópicas como entendidas por aqueles versados na técnica.

[0043] Com base nestes métodos de detectar H324/78, o limite inferior de detecção, ou o nível detectável mínimo de H324/78, pode ser aproximadamente 0,01% da composição farmacêutica contendo clevidipina como um ingrediente ativo. Alternativamente, o limite inferior de detecção de H324/78 pode ser exposto como uma razão de clevidipina para H324/78 onde a razão das áreas de pico de HPLC da clevidipina para H324/78 pode ser tão alta quanto 10,000 para 1. Porém, deve ser entendido que porque outros métodos de detecção podem ser usados, estes outros métodos podem permitir detecção de H324/78, ou qualquer outro degradante ou impureza, em limites até mesmo inferiores.

[0044] A presente invenção também inclui composições farmacêuticas tendo clevidipina e quaisquer de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como um ingrediente ativo, em que a composição farmacêutica é armazenada ou preparada para minimizar degradação por oxidação.

[0045] A presente invenção também inclui composições farmacêuticas tendo uma quantidade efetiva de clevidipina, e quaisquer de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como um ingrediente ativo, em que a quantidade de H324/78 é igual ou não maior que 0,2% em uma base de peso por peso. Por exemplo, tais composições farmacêuticas podem incluir uma quantidade de clevidipina que varia entre cerca de 90% a 99,99%, e uma quantidade de H324/78 que varia entre cerca de 0,01% a 0,2% em uma base de peso por peso para clevidipina. Estas composições podem ainda incluir qualquer excipiente como entendido

por aqueles versados na técnica, como também outros degradantes em quantidades variáveis como descritas aqui, contanto que o nível requerido de potência da clevidipina permaneça suficiente e efetivo para o uso para tratar qualquer indicação como descrita ou incorporada por referência aqui. Em modalidades exemplares mais particulares da composição farmacêutica da presente invenção, a quantidade de clevidipina pode ser aproximadamente 90%, a cerca de 110%. A quantidade de H324/78 pode ser igual ou não maior que cerca de 0,2% e preferivelmente 0,1% e o mais preferivelmente 0,05% em uma base de peso por peso, por exemplo.

[0046] Em outra modalidade da presente invenção, a composição farmacêutica inclui clevidipina como um ingrediente ativo e H324/78 onde a razão das áreas de pico de HPLC entre clevidipina e H324/78 é entre cerca de 500 para 1 e 10.000 para 1. Em modalidades mais particulares da composição farmacêutica da presente invenção, a razão entre clevidipina e H324/78 pode ser aproximadamente 1,000 para 1, e 2,000 para 1. Como previamente mencionado, estas composições podem ainda incluir qualquer excipiente como entendido por aqueles versados na técnica, como também outros degradantes em quantidades variáveis como descritas aqui, contanto que o nível requerido de potência da clevidipina permaneça suficiente e efetivo para o uso para tratar qualquer indicação como descrita ou incorporada por referência aqui.

[0047] Como mostrado nos exemplos seguintes, os níveis de impureza foram avaliados para determinar a estabilidade das emulsões de clevidipina contidas em vários materiais de embalagem para sua habilidade para minimizar degradação de clevidipina sob exposição à luz.

[0048] Como descrito aqui, as várias composições farmacêuticas da presente invenção podem ser usadas para tratar ou impedir uma doença ou condição. Como aqui usado, uma doença ou condição referirão a uma doença ou condição que podem ser tratadas ou preveni-

das por um bloqueador de canal de cálcio seletivo. Exemplos de tal doença ou condição incluem, sem limitação, hipertensão, tal como hipertensão primária, hipertensão secundária, hipertensão aguda, hipertensão crônica, pressão alta, dor torácica (angina), enxaquecas, complicações de aneurisma cerebral, batidas cardíacas irregulares (arritmia) e doença de Raynaud. As composições podem ser formuladas como uma emulsão e administradas intravenosamente através de injeção.

Exemplo 1

[0049] Em um primeiro estudo, 0,5 mg/ml amostras de emulsão de clevidipina foram acondicionadas em garrafas de 100 mL tipo II e vedadas com rolhas de bromobutila pretas.

Tabela I - Descrição da Amostra para Estudo de Fotoestabilidade

ID da Amostra	Nº de Garrafas	Descrição da Amostra	Acondicionamento Secundário	Condição da Exposição à Luz
Amostra 1	16	Garrafas sem acondicionamento secundário	Nenhum	Nenhuma, armazenadas em $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ /umidade ambiente
Amostra 2	16	Garrafas que são enroladas em folha de alumínio	Nenhum	Luz de ICH, requerimentos $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{HR}$
Amostra 3	16	Garrafas sem acondicionamento secundário	Nenhum	Luz de ICH, requerimentos $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/50 \pm 5\% \text{HR}$
Amostra 4	16	Garrafas com acondicionamento secundário	Caixa de papelão	Luz de ICH, requerimentos $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{HR}$

[0050] Como mostrado na tabela 1, estas amostras foram colocadas em quatro grupos iguais, Identificados como amostras 1-4. A amostra 1 serviu como um controle e não seria exposta à luz. A amostra 2 foi embrulhada em folha e seria exposta à luz. A amostra 3 era a emulsão de clevidipina engarrafada e seria exposta à luz. A amostra 4 era a emulsão de clevidipina engarrafada contida em embalagem secundária consistindo em papelões brancos, lisos, individuais e seria

exposta à luz.

[0051] As amostras 2-4 foram expostas à luz em uma câmara de luz mantida a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60\% \pm 5\%$ HR e equipada com luzes fluorescentes brancas frias e luz quase ultravioleta. Esta exposição forneceu uma iluminação geral de cerca de 1,32 milhões lux horas e uma energia quase ultravioleta integrada de cerca de 220 watts horas/metro quadrado. Após exposição à luz para os grupos de amostra apropriados, todas as amostras foram analisadas por HPLC. Um exemplo da detecção do vários degradantes por HPLC nas amostras 2 e 3 são ilustrados na figura 2.

[0052] Como mostrado na tabela 2, houve um aumento no pico de degradação de H324/78 na amostra 3, igualando um degradante de cerca de 0,3%, quando comparado aos níveis de degradante de cerca de 0,1% para as amostras 1, 2 e 4.

TABELA II - Resultados do Estudo de Fotoestabilidade em Embalagem Secundária para Emulsão de Clevidipina

Teste/Método do Teste	Critérios de Aceitação	Com Exposição à Luz a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5$ HR			$5 \pm 3^\circ\text{C} /$
		Amostra 4	Amostra 3	Amostra 2	Umidade Relativa
Aparência/QAC 3-0017	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Amostra 1
pH/QAC 3-0017	6,0 - 8,9	7,5	7,5	7,5	Aprovado
Distribuição do Tamanho da Gota/QAC 2-0195	NMT $0,7\mu$	0,4	0,4	0,4	0,4
	NMT 4% de gotículas $> 1\mu$	0	0	0	0
	100% de Gotículas $\leq 1\mu$	1	1	1	1
Substância Particulada em Injeções/QAC 2-0023	$\leq 10 \mu\text{m}$; NMT 3000 particulados por recipiente	11	6	15	8
	$\leq 25 \mu\text{m}$; NMT 300 particulados por recipiente	2	3	6	4
Identificação da Clevidipina	Para Aprovação no Teste	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado
Ensaio de Clevidipina/QAC 2-0191	90-110% da alegação do rótulo	102	101	101	101

Produtos de Degradação/ 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	Reportar % da Área	0,1	0,3	0,1	0,1
	Outro ¹	Reportar % da Área	0,8	0,8	0,8	0,8
Produtos de Degradação Totais (%) / QAC 2-0191		NMT 5,0%	1,7	1,8	1,8	1,8

¹ % Área Total de todos os picos não especificados

Exemplo 2

[0053] Em um segundo estudo de fotoestabilidade, duas bateladas de vinte 0,5 mg/ml de amostras de emulsão de clevidipina foram acondicionadas em garrafas de 50 mL tipo I e vedadas com rolhas de bromobutila pretas.

Tabela 3 - Amostras de Fotoestabilidade

Descrição	Intensidade Lumínica Total (Lux H)	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4
Exposição de 7 dias	1,32 milhão	-	2	2	2
Exposição de 4 dias	0,75 milhão	-	2	2	2
Exposição de 2 dias	0,38 milhão	-	2	2	2
Não Exposta	-	2			
Amostra por tipo	-		6	6	6
Amostras Totais para o Estudo		20			

[0054] Como mostrado na tabela 3, estas amostras foram colocadas em quatro grupos, identificados como amostras 1-4. Amostra 1 serviu como um controle e não seria exposta à luz. Amostra 2 foi embrulhada em folha de alumínio e seria exposta à luz. Amostra 3 eram amostras de emulsão de clevidipina engarrafadas e seria exposta à luz. Amostra 4 eram amostras de emulsão de clevidipina engarrafadas contidas em embalagem secundária consistindo em papelões individuais, lisos, brancos e seriam expostas à luz.

[0055] As amostras 2-4 foram expostas à luz em uma câmara de

luz mantida a $25 \pm 2^\circ\text{C}/40\%$ HR e equipada com luzes fluorescentes brancas frias e luz quase ultravioleta. As amostras 2-4 foram expostas à luz até um período de 7 dias junto com períodos de exposição intermediários de 2 e 4 dias. A intensidade luminosa total foi calculada para ser 380,000, 750,000 e 1.320.000 para 2, 4 e 7 dias, respectivamente. Energia quase ultravioleta integrada foi calculada para ser 220 watts horas/metro quadrado. Após exposição à luz para a tabela 3, todas as amostras foram analisadas por HPLC. Os mesmos testes foram feitos para ambas as bateladas de amostras de emulsão de clevidipina.

[0056] Como mostrado nas tabelas 4 e 5, o nível de potência de clevidipina e a quantidade de impurezas nas amostras 2 e 4 permaneceram relativamente inalterados em ambas as bateladas durante o período de 7 dias. Na amostra 3, o nível de potência de clevidipina e a quantidade de impurezas, com a exceção de H324/78, permaneceram relativamente inalterados em ambas as bateladas durante o período de 7 dias. Na primeira batelada, o nível de H324/78 aumentou, e excedeu a 0,2% após 4 dias de exposição à luz. Porém, níveis de H324/78 permaneceram relativamente inalterados após o dia 4 e ao longo do restante do período de 7 dias. Na segunda batelada, os níveis de H324/78 aumentaram mas não excederam a 0,2% ao longo do período de 7 dias.

Tabela IV: Resultados da Fotoestabilidade da Emulsão de Clevidipina (0,5) mg/ml)

Especificações 1	90-110%	NMT 4,0%	NMT 2,0%	NMT 0,5%	F10	F10	F10	F10	F10	NMT 5,0 %
Especificações 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%
Amostra 1	101	0,7	0,3	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,23
Amostra 2 Dia 7	101	0,6	0,5	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,3
Amostra 4 Dia 7	102	0,6	0,5	<0,1	0,1	ND	ND	<0,1	ND	1,3
Amostra 2	103	0,4	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	ND	0,1	1,2

Dia 2										
Amostra 2	102	0,3	0,3	<0,1	0,3	ND	ND	ND	0,2	1,2
Dia 4										
Amostra 2	100	0,3	0,4	<0,1	0,3	0,2	ND	ND	0,3	1,6
Dia 7										

Tabela V: Resultados da Fotoestabilidade da Emulsão de Clevidipina (0,5) mg/ml

Especifica- ções 1	90- 110%	NMT 4,0%	NMT 2,0%	NMT 0,5%	NMT 0,2%	F10	F10	F10	F10	NMT 5,0 %
Especifica- ções 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%
Amostra 1	98	1,2	0,4	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,8
Amostra 2	98	1,1	0,6	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,8
Dia 7										
Amostra 4	98	1,0	0,6	<0,1	0,1	ND	ND	ND	ND	1,7
Dia 7										
Amostra 2	98	0,7	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	<0,1	0,1	1,5
Dia 2										
Amostra 2	98	0,7	0,4	<0,1	0,2	ND	ND	<0,1	0,2	1,6
Dia 4										
Amostra 2	98	0,6	0,5	<0,1	0,2	0,1	ND	ND	0,4	2,0
Dia 7										

[0057] Como mostrado nos estudos precedentes, os níveis de H324/78 aumentaram quando amostras de emulsão de clevidipina foram expostas à luz. Adicionalmente, como mostrado no segundo estudo, um produto de degradação novo na amostra 3 foi descoberto. Foi formado inicialmente a cerca de 0,1% após 2 dias de exposição à luz, e foi encontrado aumentar para 0,35% e 0,38% após 7 dias de exposição à luz nas primeiras e segundas bateladas, respectivamente. O aumento no degradante novo ocorreu com a diminuição concomitante em H152/81, que é o análogo desestereificado da clevidipina. Desse modo, o degradante novo foi suspeito de ser H152/66, que são um análogo de piridina resultante da oxidação da di-hidropiridina H152/81. Referindo de volta à via de degradação ilustrada na figura 1, H152/66 pode ser preparada alternativamente pela hidrólise da base de

H324/78. Todas as amostras, após exposição à luz, mantiveram a potência de clevidipina requerida ou do contrário necessária para tratar quaisquer das indicações como descritas ou incorporadas por referência aqui.

[0058] Para mostrar que a estrutura do degradante novo era de fato H152/66, uma amostra de H324/78 foi hidrolisada através de hidróxido de sódio. A amostra de hidrólise H324/78 foi analisada por HPLC e comparada com o perfil de HPLC do degradante novo do segundo estudo. Uma superposição do cromatograma de HPLC de H324/78, sua amostra de hidrólise, e o degradante novo são mostrados na figura 3. Como mostrado na figura 3, o degradante novo elui no mesmo momento de retenção que o do produto de hidrólise de base de H324/78, e portanto confirma que o produto de degradação novo formado foi H152/66.

[0059] Métodos de HPLC típicos úteis na presente invenção são apresentados nos exemplos 3 e 4.

Exemplo 1 - Procedimento de HPLC

[0060] Ensaio de Clevidipina e substâncias relacionadas foi testado em cada ponto de tempo por um método de indicação de estabilidade. Este método é um método de HPLC de fase normal, isocrático com detecção de pico em comprimento de onda de 220 nm.

Temperatura da coluna: 35-40 graus C.

Volume de injeção: 20 µl.

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min.

Tempo de Execução: cerca de 25 minutos.

Fase móvel de Heptano:etanol (90:10) é empregada e usada para o ensaio de clevidipina e os produtos de degradação com a exceção da Substância 24.

Coluna de condição com fase móvel da clevidipina a 1,0 mL/min por 4 horas.

Coluna nova deve ser condicionada durante a noite a 0,2 mL/ min.

[0061] Quando um produto de degradação for eluído, a coluna pode ser lavada com etanol filtrado durante cerca de 2 horas a 1,0 mL/min, depois prosseguir com equilibrção.

Exemplos de Coluna: coluna de sílica de PVA 4,6 mm x 150 mm, 5 microns PV12sO51546WT ou equivalente.

Exemplo 2 - Procedimento de HPLC - Substância 24

[0062] Este método é um método de HPLC de fase normal, isocrático com detecção de pico em comprimento de onda de 220 nm.

Temperatura da coluna: 35-40 graus C.

Volume de injeção: 20 µl a 100 µl.

Tempo de Execução: cerca de 60 minutos.

Fase móvel de Heptano: Álcool Isopropílico (95:5) é empregado e usado para o ensaio da Substância 24.

Coluna de condição com fase móvel de Heptano:Álcool Isopropílico 95:5 a 1,0 ml/min até a linha base de injeção em branco é estável. Coluna nova deveria ser condicionada durante a noite em 0,2mL/min.

Exemplos de Coluna: Duas colunas de sílica de PVA 4,6 mm x 150 mm, 5 microns PV12sO51546WT ou equivalente.

Taxa de fluxo 1,0 mL/min.

[0063] Quando um padrão de um produto de decomposição particular estiver disponível, quantização da impureza pode ser realizada por procedimentos padrões conhecidos na técnica tais como construção de uma curva padrão ou cálculo de um fator de resposta relativa (RRF). Quando um padrão não estiver disponível, uma razão da área sob a curva para a impureza para clevidipina pode ser usada assumindo um RRF previamente calculado ou se o RRF não for conhecido, um RRF de 1,0 é usado para calcular a porcentagem de impureza.

Cálculo da porcentagem de impureza com base na área de pico total:

Área de pico de impureza(100)

(área de pico total dos produtos de degradação + área de pico de H324/38 (área de pico da clevidipina))

Cálculo da porcentagem de impureza com base na área de pico total usando H324/78 como o exemplo de impureza:

Área de pico de H324/78(100)

(área de pico total dos produtos de degradação + área de pico de H324/38 (área de pico da clevidipina))

[0064] Aqueles de versados na técnica reconhecerão que muitas modificações e variações da presente invenção podem ser implementadas sem abandono do espírito ou escopo da invenção. Desse modo, é intencionado que a presente invenção abranja a modificação e variações desta invenção contanto que se enquadrem no escopo das reivindicações em anexo e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica estabilizada contra oxidação, caracterizada pelo fato de que a composição é uma emulsão para administração intravenosa que compreende:

0,5 mg por mL de clevidipina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma;

20% de óleo de soja,

glicerina,

fosfolipídeos de gema de ovo purificados,

água,

e hidróxido de sódio,

em que a composição é obtida por um processo compreendendo as etapas de:

(a) Dispensar água para injeção em um tanque de mistura a 74°C a 78°C;

(b) Adicionar glicerina na água e esfriar a fase aquosa resultante para 60°C a 70°C;

(c) Dispensar óleo de soja em um tanque de dissolução para formar uma fase em óleo;

(d) Misturar e aquecer o óleo de soja para 70°C a 82°C;

(e) Adicionar clevidipina à mistura de óleo de soja e aquecer para 78°C a 82°C;

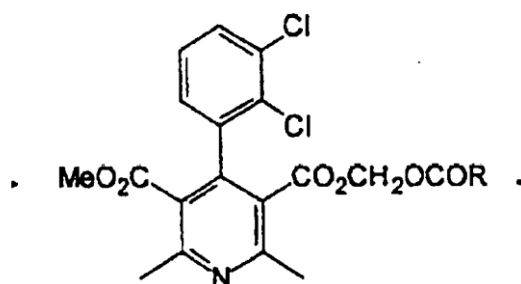
(f) Adicionar fosfolipídeos de gema de ovo à mistura de clevidipina e óleo de soja;

(g) Misturar as fases aquosas e fases oleosas para formar uma emulsão;

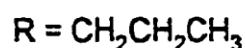
(h) Ajustar o pH com 1N de hidróxido de sódio para um pH de 6,0 a 8,8; e

(i) Homogeneizar a emulsão para uma pressão de 3,4/55,2 MPa (500/8000 psi) e, uma temperatura de 50°C a 55°C; e em que a

oxidação da composição é minimizada pela redução da quantidade de luz exposta durante os processos de manufatura e armazenamento, de modo que a quantidade de H324/78 tendo a seguinte formula



H324/78



é inferior ou igual a cerca de 0,2% peso por peso para clevidipina.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de H324/78 é tal que a razão da clevidipina, ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, para H324/78 é maior ou igual a cerca de 500 para 1 em peso por peso.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a composição é estabilizada por armazenamento em um recipiente escurecido, para reduzir a exposição da composição à luz.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o recipiente escurecido é pelo menos parcialmente coberto por embalagem secundária.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a degradação por oxigênio da clevidipina ou sal farmacologicamente aceitável da mesma é reduzida para uma taxa de menos que cerca de 0,5% por dia em peso por peso.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

1, caracterizada pelo fato de que os componentes são cobertos com um gás inerte durante o processo de produção e/ou armazenamento da emulsão, e

em que a composição é armazenada em recipientes vedáveis e tingidos, pigmentados, coloridos, opacos ou do contrário escuros para reduzir a quantidade de exposição à luz.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o gás inerte é nitrogênio.

8. Composição]ao, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o recipiente é pelo menos parcialmente coberto por embalagem secundária.

Figura 1: Vias de degradação propostas da clevidipina

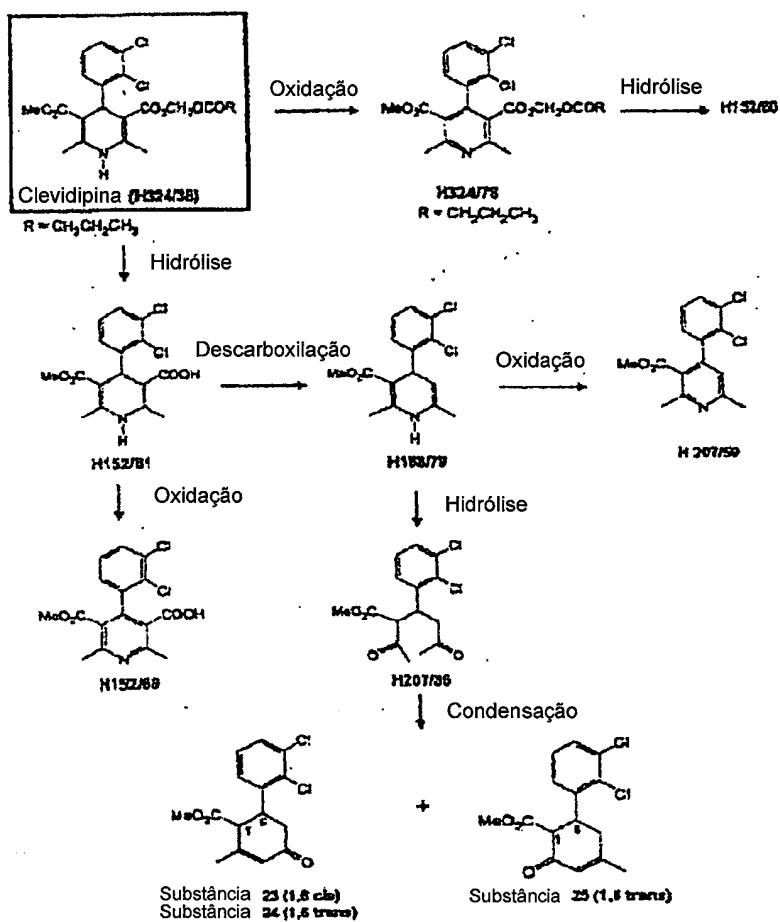


Fig 2A
Degradantes de Clevidipina - Amostra N°2

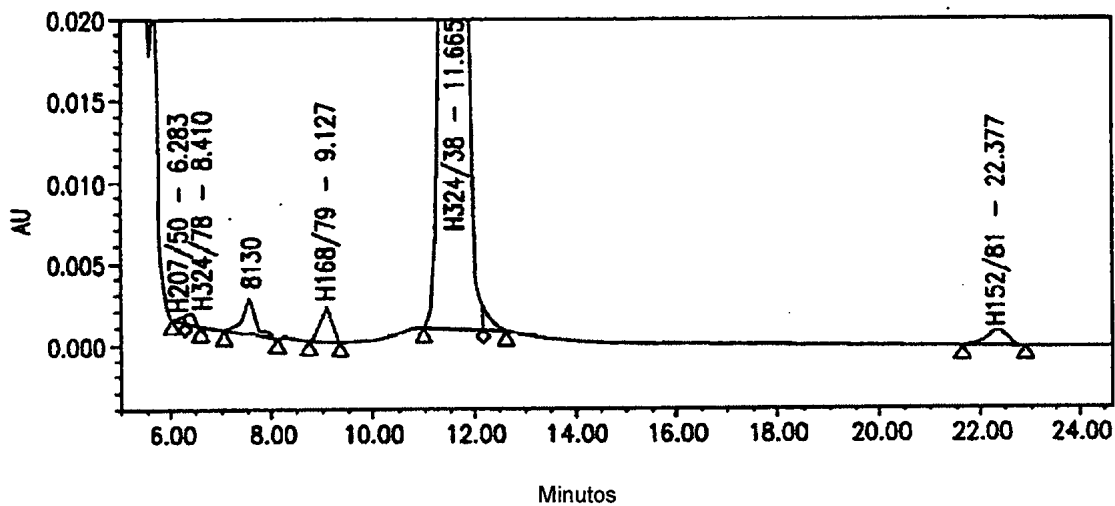


Fig 2B
Degradantes de Clevidipina - Amostra N°3

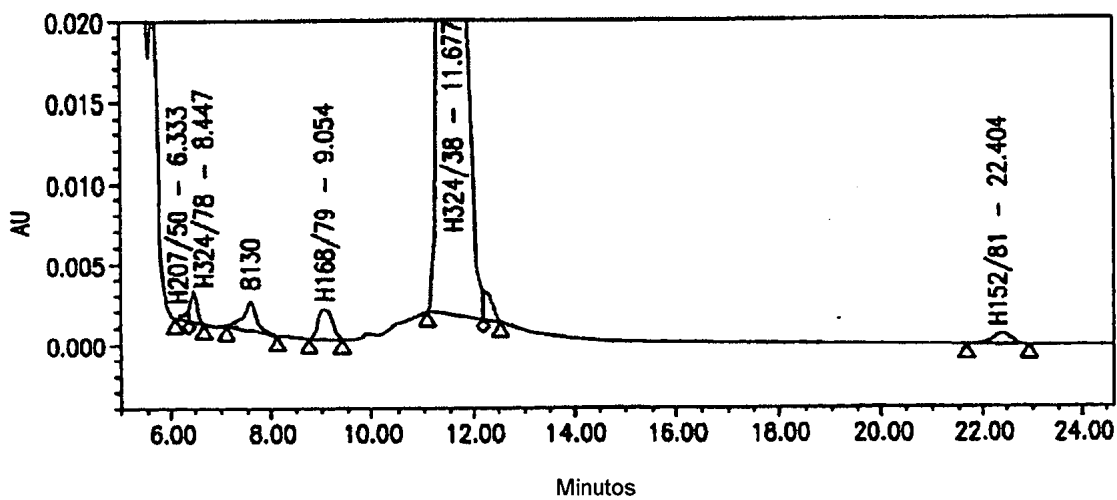


Figura 3
Superposição dos Cromatogramas de HPLC das Amostras de Hidrólise de H324/78 e de Fotoestabilidade

