



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709617-8 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/08 2006.01
A61K 31/4422 2006.01
A61K 47/02 2006.01
A61K 47/26 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61P 9/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR ELEVAÇÕES AGUDAS DE PRESSÃO SANGÜÍNEA EM UM INDIVÍDUO HUMANO, PARA INDUZIR A HIPOTENSÃO EM UM INDIVÍDUO HUMANO, E PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA**

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR ELEVAÇÕES AGUDAS DE PRESSÃO SANGÜÍNEA EM UM INDIVÍDUO HUMANO, PARA INDUZIR A HIPOTENSÃO EM UM INDIVÍDUO HUMANO, E PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA. São aqui providas composições farmacêuticas pré- misturadas, prontas para o uso de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável e método para o uso no tratamento de condições cardiovasculares e cerebrovasculares.

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2006 US 60/793,074

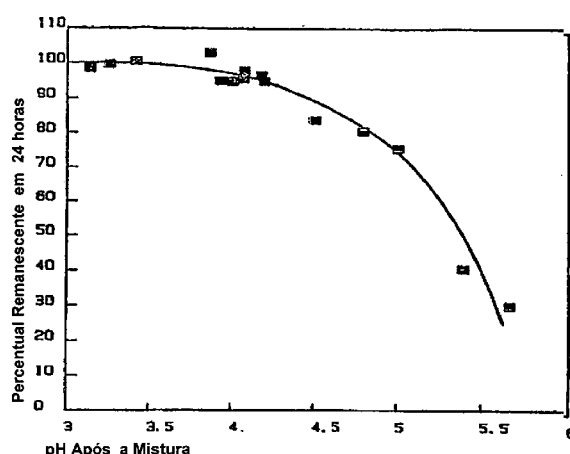
(73) Titular(es): Ekr Therapeutics, Inc.

(72) Inventor(es): Camellia Zamiri, David Hartley Haas , Michelle Renee Duncan, Norma V. Stephens, Supriya Gupta

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & cia.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007009549 de 18/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/123984 de 01/11/2007



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR ELEVAÇÕES AGUDAS DE PRESSÃO SANGÜÍNEA EM UM INDIVÍDUO HUMANO, PARA INDUZIR A HIPOTENSÃO EM UM INDIVÍDUO HUMANO, E PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA”

1. REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício sob a 35 US C. § 119 (e) para o Pedido Provisório US de N° Serial 60/ 793.074, depositado em 18 de abril de 2006, cujo conteúdo é incorporado a este a título referencial.

2. FUNDAMENTOS

Hidrocloreto de nicardipina (monoidrocloreto de $(\pm)$ -2-(benzil-metil amino) etil metil 1,4-diidro-2, 6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5-piridinacarboxilato) é um inibidor de influxo de íon de cálcio, útil para o tratamento de distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares (vide, por exemplo, a Patente US N° 3. 985.758). O hidrocloreto de nicardipina é vendido correntemente em forma de cápsula e em forma intravenosa injetável. A forma de cápsula é comercializada como CARDENE® e está disponível como uma cápsula oral para a liberação imediata e como uma cápsula oral para a liberação prolongada. A forma intravenosa injetável de CARDENE® é comercializada em uma ampola de vidro, adequada para a administração intravenosa seguindo-se à diluição em um fluido intravenoso compatível, tal que dextrose ou cloreto de sódio (CARDENE®) i. v.). Cada mililitro da ampola de CARDENE® I. V. contém 2,5 mg de hidrocloreto de nicardipina em água, 48,0 mg de sorbitol, tamponado a um pH de 3,5 com 0,525 mg de monodrato de ácido cítrico e 0,09 mg de hidróxido de sódio. Para a infusão, cada mililitro da formulação diluída contém 0,1 mg de hidrocloreto de nicardipina, com um pH variável, devido ao diluente selecionado pelo usuário final. A Patente US reemitida N° RE 34. 618 (uma reemissão da Patente US N° 4. 880. 823) descreve uma composição injetável

de hidrocloreto de nicardipina, que é armazenada em uma ampola marrom resistente à luz.

O requerimento para a diluição de CARDENE® I. V. antes do uso está associado com um número de desvantagens. Uma desvantagem consiste em que a solução diluída apenas seja estável durante 24 horas em temperatura ambiente. Uma outra desvantagem é a de que o pH da formulação diluída varia dependendo da escolha do diluente. Como CARDENE® I.V. pode ser usado sob condições de emergência para controlar a pressão sanguínea, a diluição da formulação de ampola controlada consome um tempo valioso, que poderia ser usado para tratar um paciente. Outras desvantagens associadas com o estágio de diluição incluem o potencial para contaminação, erros de dosagem, e riscos quanto à segurança associados com as ampolas de vidro.

As composições farmacêuticas e os métodos aqui descritos superam estas desvantagens. Em particular, as formulações injetáveis, prontas para o uso, aqui descritas, são estáveis, permitem com que o pessoal médico use recipiente preparados contendo uma formulação injetável, fora da prateleira, sem preparação adicional, evitam problemas de contaminação potencial, e eliminam erros de dosagem.

3. SUMÁRIO

São descritas composições farmacêuticas, pré- misturas, prontas para o uso, de nicardipina ou sais farmaceuticamente dos mesmos, que são adequadas para a infusão intravenosa contínua. Pelo provimento de composições farmacêuticas pré- misturadas, prontas para o uso, com um pH tamponado, estas composições farmacêuticas são estáveis, em temperatura ambiente, durante pelo menos um ano. Quando armazenadas em temperatura ambiente, as composições farmacêuticas exibem entre 0% e cerca de 15 de perda de droga e entre 0% a cerca de 3% (p/p) de formação de impurezas totais ao longo de um período de dezoito a vinte e quatro meses.

Benefícios adicionais das composições farmacêuticas injetáveis, prontas para o uso, pré- misturadas, incluem a conveniência e a facilidade de uso conforme comparadas a uma formulação de ampola, segurança aperfeiçoada para os pacientes devido à eliminação de erros de dosagem e contaminação da solução, redução do rejeito médico, e facilidade de administração em situações de emergência.

A presente exposição refere-se a composições farmacêuticas pré- misturadas, que compreendem nicardipina ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, um ou mais agentes de tonicidade, e um tampão. Em algumas modalidades, as composições compreendem, de um modo opcional, um ou mais co- solventes. O hidrocloreto de nicardipina pode estar presente em concentrações de entre cerca de 0,05 mg/ ml a cerca de 15 mg/ ml. De um modo típico, a faixa de concentração para o hidrocloreto de nicardipina está entre cerca de 0,1 mg/ ml a cerca de 0,2 mg/ ml. De um modo opcional, as composições farmacêuticas podem compreender ácidos e bases.

As composições farmacêuticas aqui descritas não requerem diluição antes da administração e possuem, de um modo típico, um pH dentro de uma faixa de cerca de 3,6 a 4,7. As composições podem ser administradas através de vias parenterais, incluindo a infusão subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra- atrial ou intra- arterial contínua a um paciente. A composições são adequadas para o tratamento a curto prazo de hipertensão quando a terapia oral não é exeqüível ou desejável.

Os métodos para a produção de uma formulação de hidrocloreto de nicardipina pré- misturada, adequada para a administração intravenosa, compreendem os estágios de prover uma quantidade efetiva de hidrocloreto de nicardipina em uma solução, que compreende um ou mais agentes de tonicidade, um tampão, e, de um modo opcional, um ou mais co- solventes. Água suficiente é adicionada de modo a completar o volume final. Se requerido, o pH da solução pode ser ajustado usando um ajustador de pH

adequado. As composições são distribuídas em recipientes farmacêuticamente aceitáveis para o armazenamento e a administração direta a pacientes.

4. BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 provê uma ilustração em diagrama do efeito de
5 vários diluentes em relação ao pH e à estabilidade de uma ampola pós-diluição, durante um período de vinte e quatro horas em temperatura ambiente.

As Figuras 2A e 2B fornecem uma ilustração em diagrama do
efeito do pH sobre a perda de droga (Figura 2A) e a formação de impurezas
10 totais (Figura 2 B) em uma formulação não- sorbitol pré- misturada, que compreende 0,1 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, ácido cítrico 0,1 mM e 5% de dextrose a 40°C;

As Figuras 3A e 3 B fornecem uma ilustração em diagrama do
efeito do pH sobre a perda de droga (Figura 3 A) e a formação de impurezas
15 totais (Figura 3 B) em uma formulação não- sorbitol pré- misturada, que compreende 0,1 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, ácido cítrico 0,1 mM e 0,9% de solução salina a 40° C;

As Figuras 4A e 4 B fornecem uma ilustração em diagrama do
efeito da concentração de nicardipina sobre a formação de impurezas em uma
20 formulação de dextrose não- sorbitol, que compreende 0,1 mg/ml de hidrocloreto de nicardipina, citrato 0,1 mM, 5 % de dextrose, ou 0,2 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, citrato 0,2 mM, e 5% de dextrose após seis meses a 40°C (Figura 4 A); e, em uma formulação de solução salina não-sorbitol, que compreende 0,1 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, citrato
25 0,1 mM, 0,9% de solução salina, 0,2 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, citrat 0,2 mM e 0, 9% de solução salina, após 3 meses a 40°C (Figura 4 B); e

As Figuras 5A e 5B fornecem uma ilustração em diagrama da
composição de filme plástico incompatível (Figura 5A) e compatível (Figura
5B) sobre a estabilidade do produto a 40°C em uma formulação de não-

sorbitol pré- misturada, que compreende 0,2 mg/ ml de nicardipina HCL, ácido cítrico 0,2 mM, 5% de dextrose, em um pH de 4,0 a 4,2.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA

As composições farmacêuticas pré- misturadas aqui descritas compreendem nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas como o ingrediente ativo, pelo menos um agente de tonicidade e um tampão. Como aqui usado, o termo “pré- misturado” refere-se a uma composição farmacêutica, que não requer a reconstituição ou a diluição antes da administração a um paciente. Em contraste com formulações de amplo, que compreende hidrocloreto de nicardipina, que precisa ser diluído antes do uso em um diluente e o recipiente selecionado pelo pessoal hospitalar, as composições farmacêuticas pré – misturadas aqui providas são estáveis em temperatura ambiente, durante 6 meses ou ainda por um período mais longo, devido à inclusão de um tampão capaz de manter o pH dentro da faixa de pH ótimo, que está, de um modo típico, entre 3,6 e cerca de 4,7. Em algumas modalidades, ajustadores de pH e/ ou co- solventes adequados são adicionados às composições farmacêuticas.

5.2. Composições Farmacêuticas Pré- misturadas

A produção de composições farmacêuticas pré- misturadas, prontas para o uso, estáveis, que compreendem nicardipina e/ ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis como o ingrediente ativo, apresentam dificuldades de desenvolvimento diferentes do que o desenvolvimento do produto em ampola concentrado vendido comercialmente como CARDENE® I. V. Como mostrado na Figura 1, o percentual de nicardipina remanescente em solução diminui como uma função do pH, durante um período de vinte e quatro horas. O decréscimo percentual em nicardipina varia com o diluente e o recipiente selecionados pela equipe hospitalar.

Como descrito nos Exemplos, o pH (vide, também, por exemplo, as FIGURAS 2A, 2B, 3A e 3B), a concentração do ingrediente ativo

(vide, também, por exemplo, as FIGURAS 4A e 4B), e a composições do material do recipiente (vide, também, por exemplo, as FIGURAS 5A e 5B) afetam a estabilidade do ingrediente ativo e a formação de impurezas. Deste modo, o desenvolvimento de uma composição farmacêutica pré- misturada, pronta para o uso, estável, requer a otimização simultânea do pH e da concentração de hidrocloreto de nicardipina, assim como a seleção de um recipiente farmacêuticamente compatível. As composições farmacêuticas prontas para o uso aqui descritas exibem de 0% a 15% de queda na concentração de droga e de 0 % a 3% de formação de impurezas, quando mantida em temperatura ambiente durante de 6 a 24 meses. De um modo típico, as composições farmacêuticas são estáveis quando mantidas em temperatura ambiente durante pelo menos 6 meses, pelo menos 12 meses, pelo menos 18 meses, e pelo menos 24 meses. As composições são também estáveis durante períodos de tempo prolongados quando mantidas em temperaturas de cerca de 2°C a 8°C . O termo “estável”, como aqui usado, significa permanecendo em um estado ou condição, que é adequado para a administração a um paciente.

Os compostos para o uso de acordo com as composições e os métodos aqui descritos, que podem conter um ou mais centros assimétricos, podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros únicos. Deste modo, as composições e os métodos aqui descritos têm a intenção de compreender todas as formas isoméricas de tais compostos.

As composições farmacêuticas pré- misturadas aqui descritas compreendem nicardipina e/ ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Nicardipina, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, a sua preparação, e o seu uso são conhecidos na arte (vide, por exemplo, a Patente U. S . Nº 3.985.758, aqui incorporada a título referencial em sua totalidade). Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis de nicardipina incluem hidrocloreto, sulfatos, fosfatos, acetatos, fumaratos, maleatos e tartaratos.

De um modo típico, as composições farmacêuticas pré-misturadas compreendem de 0,05 – 15 mg/ ml de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Por exemplo, concentrações adequadas de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluem, mas não estão limitadas a: 0,05 – 0,1 mg/ ml, 0,1- 15 mg/ ml, 0,1-10 mg/ ml, 0,1- 5 mg/ ml, 0,1 – 3,0 mg/ ml, 0,1 – 2, 0 mg/ ml, 0,1- 1,0 mg/ ml, 0,9 mg/ ml, 0,8 mg/ ml, 0,7 mg/ ml, 0,6 mg/ ml, 0,5 mg/ ml, 0,4 mg/ ml, 0,3 mg/ ml, 0,2 mg/ml ou 0,1 mg/ml.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré-misturadas compreendem hidrocloreto de nicardipina como o ingrediente ativo, em uma concentração suficiente para permitir a administração intravenosa, em uma concentração de entre 0,1 mg/ml a 0,2 mg/ml. Em algumas modalidades, a concentração de hidrocloreto de nicardipina, adequada para o uso nas composições e métodos aqui descritos inclui, mas não está limitada a, pelo menos cerca de 0,1 mg/ ml. Em algumas outras modalidades, a concentração de hidrocloreto de nicardipina, adequada para o uso nas composições e métodos aqui descritos inclui, mas não está limitada a, pelo menos cerca de 0,2 mg/ ml.

Em algumas modalidades, a formulação pré- misturada compreende, em adição a nicardipina e/ ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, um tampão, que possui capacidade de tamponamento suficiente de modo a manter o pH desejado durante toda a vida em prateleira do produto. Como mostrado nas Figuras 2A, 2B, o pH é importante para a estabilidade a longo termo de nicardipina nas composições farmacêuticas pré- misturadas. Embora o pH das composições farmacêuticas pré- misturadas possa estar em uma faixa de entre cerca de 3,0 a cerca de 7,0, as composições farmacêuticas tendo um pH dentro da faixa de cerca de 3,6 a cerca de 4,7 exibem um percentual mais baixo de degradação de droga e de impurezas totais (Vide Figuras 2A, 2B, 3A e 3B). Deste modo, as faixas de pH adequadas para o uso

nas composições farmacêuticas incluem, mas não estão limitadas a, uma faixa de pH de pelo menos cerca de 3,0, de pelo menos cerca de 3,1, de pelo menos cerca de 3,2, de pelo menos cerca de 3,3, de pelo menos cerca de 3,4, de pelo menos cerca de 3,5, de pelo menos cerca de 3,6, de pelo menos cerca de 3,7, de pelo menos cerca de 3,8, de pelo menos cerca de 3,9, de pelo menos cerca de 4,0, de pelo menos cerca de 4,1, de pelo menos cerca de 4,2, de pelo menos cerca de 4,3, de pelo menos cerca de 4,4, de pelo menos cerca de 4,5, de pelo menos cerca de 4,6, de pelo menos cerca de 4,7, de pelo menos cerca de 4,8, de pelo menos cerca de 4,9, de pelo menos cerca de 5,0, de pelo menos cerca de 5,2, de pelo menos cerca de 5,5, de pelo menos cerca de 6,0, de pelo menos cerca de 6,5, de pelo menos cerca de 7,0.

Em algumas modalidades, o pH das composições farmacêuticas pré-misturadas está entre cerca de 3,0 e cerca de 5,0. Em outras modalidades, o pH das composições farmacêuticas pré-misturadas está entre cerca de 3,6 a cerca de 4,7. Em outras modalidades, o pH das composições farmacêuticas pré-misturas está entre cerca de 4,0 a cerca de 4,4. Em ainda outras modalidades, o pH das composições farmacêuticas pré-misturadas é de 4,2.

Os tampões adequados para o uso nas composições farmacêuticas aqui descritas incluem, mas não estão limitados a, sais e ácidos farmaceuticamente aceitáveis de acetato, glutamato, citrato, tartarato, benzoato, lactato, histidina ou outros aminoácidos, gluconato, fosfato, malato, succinato, formato, propionato, e carbonato. “Farmaceuticamente aceitável” é aqui usado no sentido de ser compatível com outros ingredientes da formulações e não prejudiciais para aqueles que os recebem. Deste modo, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” faz referência a formas de sal dos compostos ativos, que são preparadas com contraíons, que são não-tóxicos sob as condições de uso e compatíveis com uma formulação estável. A concentração de tampão na formulação pode ser expressa em mg/ml, g/l ou

com uma concentração molar. Em modalidades típicas, de cerca de 0,001 mg/ml a cerca de 100 mg/ml de um tampão adequado estão presentes nas composições farmacêuticas. Deste modo, as composições farmacêuticas pré-misturadas podem compreender de cerca de 0,0001 a cerca de 0,001 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 0,001 a cerca de 0,01 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 0,01 a cerca de 0,1 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 0,1 a 1 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 1 a cerca de 5 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 5 a cerca de 10 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 10 a cerca de 15 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 15 a cerca de 20 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 20 a cerca de 25 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 25 a cerca de 50 mg/ml de um tampão adequado, de cerca de 50 a cerca de 75 mg/ml de um tampão adequado, e de cerca de 75 a cerca de 100 mg/ml de um tampão adequado.

De um modo alternativo, a concentração de tampão pode ser expressa como concentrações molares. Em modalidades típicas, de cerca de 0,1 a 100 mM de um tampão adequado estão presentes nas composições farmacêuticas. Deste modo, as composições farmacêuticas pré-misturadas podem compreender um tampão adequado, tendo uma concentração de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 100 mM, de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 mM, de cerca de 0,5 a cerca de 1,0 mM, de cerca de 1,0 a cerca de 5 mM, de cerca de 5 a cerca de 10 mM, de cerca de 10 a cerca de 15 mM, de cerca de 15 a cerca de 25 mM, de cerca de 25 a cerca de 50 mM, de cerca de 50 a cerca de 75 mM, e de cerca de 75 a cerca de 100 mM.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré-misturadas compreendem ainda um ajustador de pH. Ajustadores de pH adequados incluem, de um modo típico, pelo menos um ácido ou um sal do mesmo e/ou uma base ou um sal do mesmo. Os ácidos e bases podem ser adicionados em uma base, conforme requerido, de modo a que o pH desejado

seja alcançado. Por exemplo, se o pH for maior do que pH desejado, o ácido pode ser usado para reduzir o pH ao pH desejado. Ácidos adequados para o uso nas composições farmacêuticas pré- misturadas incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido carbônico e ácido nítrico. Em algumas modalidades, o ácido clorídrico é usado para ajustar o pH. A título de um outro exemplo, se o pH for inferior ao pH desejado, pode ser usada uma base para ajustar o pH ao pH desejado. Bases adequadas para o uso em composições farmacêuticas pré- misturadas incluem, mas não estão limitadas a, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, hidróxido de magnésio. Em algumas modalidades, o hidróxido de sódio é usado para ajustar o pH .

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré- misturadas compreendem ainda um ou mais agentes de tonicidade. De um modo típico, os agentes de tonicidade são usados para ajustar a osmolaridade das composições farmacêuticas pré- misturadas, de modo a colocá-las mais próximo da pressão osmótica dos fluidos corpóreos, tais que o sangue ou o plasma. Em algumas modalidades, a tonicidade da formulação pré- misturada pode ser modificada através do ajuste da concentração de tampão e/ou de outros componentes presentes na formulação pré- misturada.

Contanto que as composições sejam fisiologicamente compatíveis, as composições não requerem qualquer osmolaridade particular. Deste modo, as composições podem ser hipotônicas, isotônicas ou hipertônicas. De um modo típico, as composições farmacêuticas pré- misturadas possuem uma tonicidade de entre cerca de 250 e cerca de 350 mOsm/kg.

Agentes de tonicidade adequados para o uso nas composições farmacêuticas pré- misturas incluem, mas não estão limitadas a, formas hidrosas ou anidras de cloreto de sódio, dextrose, sacarose, xilitol, frutose,

glicerol, sorbitol, manitol, cloreto de potássio, manose, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio e outros sais inorgânicos. A quantidade de agente de tonicidade na formulação pode ser expressa em mg/ l ou em g/l. Em modalidades típicas, o(s) agente(s) de tonicidade está(ão) presentes em de
5 cerca de 1mg/ ml a cerca de 90 mg/ ml. Deste modo, as composições farmacêuticas pré- misturadas podem compreender um ou mais agentes de tonicidade em de cerca de 1-5 mg/ ml, em de cerca de 5- 10 mg/ ml, em de cerca de 10- 15 mg/ ml, em de cerca de 15-15 mg/ml, em de cerca de 25- 50 mg/ ml, em de cerca de 50-60 mg/ ml, em de cerca de 60- 70 mg/ml, em de
10 cerca de 70-80 mg/ ml, e em de cerca de 80 a 90 mg/ ml, assim como combinações das faixas acima.

De um modo alternativo, a concentração de agente de tonicidade é medida em percentual em peso/ volume . Em modalidades típicas, o(s) agente(s) de tonicidade está(ão) presente(es) em de cerca de 0,1
15 % a cerca de 0%. Por exemplo, concentrações de agente de tonicidade adequadas incluem, mas não estão limitadas a, de cerca de 0,1 % a cerca de 0,2 %, de cerca de 0,2 % a cerca de 0,3 %, de cerca de 0,3% a cerca de 0,4%, de cerca de 0,4\$ a cerca de 0,5%, de cerca de 0,5% a cerca de 0,6%, de cerca de 0, 6% a cerca de 0,7%, de cerca de 0,7 % a cerca de 0,8%, de cerca de
20 0,8% a cerca de 0,9%, de cerca de 0, 9 % a cerca de 1%, de cerca de 1 % a cerca de 2 %, de cerca de 2 % a cerca de 3 %, de cerca de 3% a cerca de 4%, de cerca de 4% a cerca de 5%, de cerca de 5% a cerca de 6%, de cerca de 6% a cerca de 7%, de cerca de 7% a cerca de 8%, de cerca de 8% a cerca de 9%, e de cerca de 9% a cerca de 10%, assim como combinações das faixas acima
25 mencionadas.

Em algumas modalidades, o agente de tonicidade é dextrose. De um modo típico, a concentração de dextrose, adequada para o uso na composição farmacêutica pré- misturada está entre cerca de 2, 5% (p/ v) a cerca de 7,5% %. A título de exemplo, as concentrações de dextrose incluem,

mas não estão limitadas a, de cerca de 2,5% a cerca de 3%, de cerca de 3 % a cerca de 3,5%, de cerca de 3,5% a cerca de 4% (que é equivalente a cerca de 50 mg/ ml), de cerca de 5% a cerca de 5,5%, de cerca de 5,5 % a cerca de 6% (que é equivalente a cerca de 60 mg/ ml), de cerca de 6% a cerca de 6,5%, de
5 cerca de 6,5% a cerca de 7%, assim como uma combinação das faixas acima.

Em algumas modalidades, o agente de tonicidade é cloreto de sódio. De um modo típico, a concentração de cloreto de sódio adequada para o uso nas composições farmacêuticas pré- misturadas está entre cerca de 0,1 % (p/ v) a cerca de 1,8%. A título de exemplo, concentrações de cloreto de
10 sódio adequadas incluem, mas não estão limitadas a, de cerca de 0,1 % a cerca de 0,2%, de cerca de 0,2% a cerca de 0,3%, de cerca de 0,3% a cerca de 0,4 %, de cerca de 0,4 % a cerca de 0,5%, de cerca de 0, 5% a cerca de 0,6%, de cerca de 0,6% a cerca de 0,7%, de cerca de 0,7% a cerca de 0,8% (que é equivalente a 8 mg/ ml), de cerca de 0,8 % a cerca de 0,9% (que é equivalente
15 a 9 mg/ ml), de cerca de 0,0% a cerca de 1,0 %, de cerca de 1 % a cerca de 1,2 %, de 1,2 % (que é equivalente a 12 mg/ ml) a cerca de 1, 4 %, de cerca de 1,4% a cerca de 1,6%, e de cerca de 1,6 % a cerca de 1,8%.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré- misturadas compreendem dois, três, quatro ou mais agentes de tonicidade.
20 Nestas modalidades, a concentração de camada agente de tonicidade é, de um modo típico, inferior à concentração, que é usada quando apenas um único agente está presente na formulação pré- misturada. Por exemplo, a formulação pré- misturada compreende sorbitol em 1,92 mg/ ml. Uma concentração adequada de cloreto de sódio sendo de 8,6 g/ml. A título de um outro
25 exemplo, se a formulação pré- misturada compreender 1,92 mg/ ml de sorbitol uma concentração adequada de dextrose é de 48 mg/ ml.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré- misturadas compreendem ainda um ou mais co- solventes. Um “co- solvente” é um solvente, que é adicionado à formulação aquosa em uma quantidade em

peso, que é inferior àquela da água, e auxilia à solubilização de nicardipina e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, aumenta a estabilidade da formulação pré- misturada, e/ou ajusta a osmolaridade das composições farmacêuticas pré- misturadas. Os co- solventes adequados para o uso nas

5 composições farmacêuticas pré- misturadas incluem, mas não estão limitados a, glicóis (por exemplo, polietileno glicol, propileno glicol), etanol, e álcoois polídricos (por exemplo, sorbitol, manitol xilitol).

A quantidade de co- solvente usada na formulação pode ser expressa em mg/ ml ou em g/ l. Em modalidades típicas, o(s) co- solvente(s)

10 está (ão) presente(s) em de cerca de 1 mg/ ml a cerca de 100 mg/ ml. Deste modo, as composições farmacêuticas pré- misturadas podem compreender um ou mais co- solvente(s) em de cerca de 1 a cerca de 2 mg/ ml, em de cerca de 2 a cerca de 3 mg/ ml, em de cerca de 3 a cerca de 4 mg/ ml, em de cerca de 4 a cerca de 5 mg/ ml, em de cerca de 5 a acerca de 10 mg/ ml, em de cerca de

15 10 a cerca de 15 mg/ ml. Em de cerca de 15 a cerca de 25 mg/ ml. Em de cerca de 25 a cerca de 50 mg/ ml, em de cerca de 50 a cerca de 60 mg/ ml, em de cerca de 60 a cerca de 70 mg/ ml, em de cerca de 70 a cerca de 80 mg/ ml, em de cerca de 80 a 90 mg/ ml, e em de cerca de 90 a 100 mg/ ml, assim como uma combinação das faixas acima.

20 De um modo alternativo, a concentração de co- solvente é medida em um percentual peso/ volume. Em modalidades típicas, o(s) co- solvente(s) está(ão) presente(s) em de cerca de 0,1 % a cerca de 25%. Por exemplo, as concentrações de co- solvente adequadas incluem, mas não estão limitadas a, pelo menos cerca de 0,1% a 0,3%, de cerca de 0,3% a cerca de

25 0,5%, de cerca de 0,5% a cerca de 0,7%, de cerca de 0,7% a cerca de 0,9%, de cerca de 0,9% a cerca de 1%, de cerca de 1 % a cerca de 3%, de cerca de 3% a cerca de 5%, de cerca de 5% a cerca de 7%, de cerca de 7% a cerca de 9%, de cerca de 9 % a cerca de 11%, de cerca de 11% a cerca de 13% e de cerca de 13% a cerca de 15%, de cerca de 15% a cerca de 20%, e de cerca de 20% a

cerca de 25%, assim como uma combinação das faixas acima.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré-misturadas compreendem uma ou mais ciclodextrinas. Devido à sua estrutura, as ciclodextrinas possuem a capacidade de formar complexos, ou complexos de inclusão, com uma variedade de moléculas orgânicas e inorgânicas. Complexos de nicardipina com ciclodextrinas foram descritos (vide, por exemplo, a Patente US Nº 5.079.237, que descreve um complexo de inclusão de nicardipina ou de seu hidrocloreto com alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina ou gama-ciclodextrina; a Patente US Nº 5.519.012, que descreve os complexos de inclusão de diidropiridinas, incluindo nicardipina, com β -ciclodextrinas hidróxi-alquiladas; e, a Patente US Nº 5.904.929, que descreve numerosas drogas em uma composição farmacêutica com ciclodextrinas peraciladas C2- 18). Nenhuma das referências acima expõe uma diidropiridina em combinação com uma ciclodextrina, que compreende um grupo sulfato. Um exemplo de uma ciclodextrina sulfatada comercialmente disponível é CAPTISOL®. CAPTISOL® é um derivado de β -ciclodextrina polianiónico com um sal de sulfonato de sódio, que é separado a partir da cavidade lipofílica por um grupo espaçador éter butílico, ou um éter sulfobutílico. Métodos para a produção dos derivados de éster sulfoalquílico ciclodextrina são bem conhecidos na arte e são ensinados na patente U.S. 5.376.645. Métodos para a formação de complexos dos derivados com uma droga são também conhecidos na arte e são expostos na Patente U.S. Nº 5.376. 645.

A concentração de ciclodextrina pode ser medida em um percentual em peso / volume. Em modalidades típicas, a (s) ciclodextrina (s) está presente em de 0,1% a cerca de 25%. Por exemplo, concentrações de ciclodextrina(s) adequada (s) incluem, mas não estão limitadas a, pelo menos cerca de 0,1 % a 0,3 %, de cerca de 0,3% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,5% a cerca de 0,7%, de cerca de 0,7% a cerca de 0, 9%, de cerca de 0,9% a cerca de

1%, de cerca de 1% a cerca de 3%, de cerca de 3 % a cerca de 5%, de cerca de 5% a cerca de 7%, de cerca de % a cerca de 9%, de cerca de 9% a cerca de 11%, de cerca de 11% a cerca de 13%, de cerca de 13% a cerca de 15%, de cerca de 15% a cerca de 20%, e de cerca de 20% a cerca de 25%.

- 5 Exemplos de composições farmacêuticas pré- misturadas, estáveis, que compreende o ingrediente ativo, um agente de tonicidade, um tampão, e, de modo opcional, um co- solvente, são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1

Ingrediente Ativo	Agente (s) de Tonicidade(s) (mg/ ml)	Tampão (mg/ ml)	Co – solvente (mg/ml)	pH
hidrocloreto de nicardipina (0.1 mg/ml)	de NaCl (8,6 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0192 mg/ml)	Sorbitol (1,92 mg/ml)	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.1 mg/ml)	de dextrose hidrosa (48 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0192 mg/ml)	Sorbitol (1,92 mg/ml)	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.1 mg/ml)	de NaCl (9 mg,/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0192 mg/ml)	Nenhum	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.1 mg/ml)	de dextrose hidrosa (50 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0192 mg/ml)	Nenhum	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.2 mg/ml)	de NaCl (9 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0384 mg/ml)	Nenhum	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.2 mg/ml)	de dextrose hidrosa (50 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0384 mg/ml)	Nenhum	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.2 mg/ml)	de NaCl (8,3 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0384 mg/ml)	Sorbitol (3,84 mg/ml)	3,6-4,7
hidrocloreto de nicardipina (0.2 mg/ml)	de dextrose hidrosa (46 mg/ml)	Ácido Cítrico, anidro (0,0384 mg/ml)	Sorbitol (3,84 mg/ml)	3,6-4,7

- 10 Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são qualquer uma que descritas no Pedido provisório U. S de Nº. Serial 60/ 793. 084, depositado em 18 de abril de 2006, que é incorporado a este a título referencial.

5.3. Métodos

A ordem, em que os vários componentes que compreendem as

composições são adicionados à solução tamponada não é crítica, contanto que as composições resultantes sejam estáveis e sejam adequadas para a infusão intravenosa contínua. Deste modo, as composições aqui descritas podem ser produzidas através da preparação em um número de modos. Por exemplo, em

5 algumas modalidades, as composições podem ser preparadas através da adição de um tampão, um agente de tonicidade e/ ou um co- solvente à água; adição de nicardipina à solução de água tamponada ; adição de um ajustador de pH, de modo a alcançar o pH desejado; e então adicionar água suficiente, de modo a produzir o volume final. S necessário, o pH pode ser novamente

10 ajustado de modo a que seja alcançada a faixa de pH desejada. A título de um outro exemplo, as composições podem ser preparadas através da adição de um tampão e nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo à água, adição de um agente de tonicidade e/ ou um co- solvente, ajuste do pH, de modo a que seja alcançada a faixa de pH desejada ; e então adição de água

15 suficiente para que seja completado volume final. A título de um outro exemplo, um co- solvente pode ser adicionado antes da adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um agente de tonicidade pode ser adicionado após a adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A título de um outro exemplo, um

20 agente de tonicidade pode ser adicionado antes da adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um co- solvente pode ser adicionado após a adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A título de um outro exemplo, as composições podem ser preparadas pela adição de um tampão, agente de tonicidade e/ou um co-

25 solvente à água; ajuste do pH a uma primeira faixa de pH, adequada para a dissolução de nicardipina (por exemplo, menos do que o pH 3,6); adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ajuste do pH, de modo a que seja alcançada a faixa de pH final desejada ; e então adição de água suficiente para que seja completado o volume final.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas que compreendem hidrocloreto de nicardipina, dextrose, e tampão cítrico em um pH de 3,6- 4,7 podem ser preparadas através da adição de ácido cítrico à água, adição de dextrose à água tamponada, adição de hidrocloreto de nicardipina à solução de água tamponada, ajuste do pH, se necessário, para a faixa de 3,6 – 4,7, e adição de água suficiente para que seja completado o volume final. Se necessário, o pH pode ser novamente ajustado para entre cerca de 3,6 a cerca de 4,7.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas, que compreendem hidrocloreto de nicardipina, cloreto de sódio, e tampão de citrato em pH de 3,6 a cerca de 4,7 podem ser preparados através da adição de ácido cítrico à água, adição de nicardipina à solução de água tamponada, adição de cloreto de sódio à solução de água tamponada, e ajuste do pH a entre cerca de 3, 6 a cerca de 4, 7, e adição de água suficiente para que seja completado o volume final. Se o sorbitol for incluído na formulação, o sorbitol é adicionado ao mesmo tempo que o ácido cítrico.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser preparadas através da adição de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma solução ácida tendo um pH inferior a 5,0. Por exemplo, a solução ácida pode ser preparada através da adição de um componente ácido de um sistema de tampão. Um tampão, um ou mais agentes de tonicidade, e/ ou co- solventes podem ser adicionados à solução ácida antes ou após a dissolução de nicardipina. Água suficiente é então adicionada, de modo a que seja completado o volume final. Se necessário, o pH da composição pode ser ajustado a entre cerca de 3,6 a cerca de 4,7.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser produzidas através da adição de nicardipina, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma solução, que tenha sido

aquecida a uma temperatura superior a 35°C; adição de um tampão, um ou mais agentes de tonicidade e/ou co-solventes às soluções ácidas; e adição de água suficiente para que seja completado o volume final. Se necessário, o pH da composição pode ser ajustado a entre cerca de 3,6 a cerca de 4,7.

5 As composições farmacêuticas podem ser embaladas para o uso em uma variedade de recipientes. As composições são embaladas, de um modo preferido, em um recipiente farmacêuticamente aceitável, tal que uma bolsa intravenosa ou garrafas. Devido à sensibilidade à luz de nicardipina, podem ser usadas embalagens, que reduzem a quantidade de luz que pode
10 alcançar a composição. Por exemplo, em algumas modalidades, o recipiente pode, de um modo opcional, compreender ainda uma barreira contra a luz, tal que uma cobertura de alumínio ou um papelão.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas pré-misturas são distribuídas em bolsas intravenosas, tais que bolsas de pré-
15 mistura e bolsas de mistura adicional. As bolsas intravenosas são bem conhecidas na arte e estão comercialmente disponíveis. Exemplos de bolsas intravenosas incluem, mas não estão limitadas a : GALAXY®, INTRAVIA®, SOLOMIX®, STEDIM® 71, STEDIM® 100, VIAFLEX®, EXCEL®, VISIV®, VIAFLO™, ADDEASE®, ADD-VANTAGE®, DUPLEX™,
20 FIRST CHOICE™, PROPYFLEX™ e BFS™.

Em algumas modalidades, os componentes da bolsa, que entram em contato com as composições farmacêuticas, não devem conter polímeros polares, tais que cloreto de polivinila (PVC) e acetato de vinil etileno (EVA). Exemplos de bolsas, que não contêm polímeros polares e,
25 deste modo, são adequadas para o uso nestas modalidades, incluem, mas não estão limitadas a, GALAXY®, EXCEL®, VISIV® e VIAFLO™.

Os procedimentos para o enchimento das composições farmacêuticas em recipientes farmacêuticamente aceitáveis, e o seu processamento subsequente são conhecidos na arte. Estes procedimentos

podem ser usados para produzir produtos de droga farmacêutica estéreis, muitas vezes requeridos para o cuidado da saúde. Vide, por exemplo Center for Drug Evaluation and Research (CDER) e Center for Veterinary Medicine (CVM), “Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products “, Novembro, 1994). Exemplos de procedimentos adequados para a produção de produtos de droga farmacêuticos estéreis incluem, mas não estão limitados a, esterilização térmica com umidade terminal, óxido de etileno, radiação (isto é, gama e feixe de elétrons), e técnicas de processamento asséptico. Qualquer um destes procedimentos de esterilização pode ser usado para produzir as composições farmacêuticas estéreis, aqui descritas.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas estéreis podem ser preparadas suando técnicas de processamento asséptico. A esterilidade é mantida através do uso de materiais estéreis e um ambiente operacional controlado. Todos os recipientes e aparelhos são esterilizados, de modo preferido através de esterilização térmica, antes do enchimento. Então, o recipiente é enchido sob condições assépticas, tal que pela passagem da composição através de um filtro e enchimento das unidades. Portanto, as composições podem ser enchidas de um modo estéril, ao interior de um recipiente, de modo a evitar o estresse térmico da esterilização terminal.

Em algumas modalidades, as composições são esterilizadas de um modo terminal, usando calor úmido. A esterilização terminal pode ser usada para destruir todos os microorganismos viáveis dentro do recipiente vedado final contendo a composição farmacêutica. Uma autoclave é usada, de um modo típico, para que seja realizada a esterilização térmica terminal dos produtos de droga em sua embalagem final. Os ciclos típicos de autoclave na indústria farmacêutica para alcançar a esterilização terminal do produto final são de 121°C durante, pelo menos, 10 minutos.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser usadas para a prevenção e o tratamento de elevações agudas da pressão sangüínea em um paciente humano, que esteja em necessidade das mesmas. Em algumas modalidades, os pacientes sendo tratados podem ser submetidos à restrição de volume devido a uma condição médica existente e, deste modo, podem obter benefício a partir de uma concentração mais alta e de um volume de fluido inferior de nicardipina. Exemplos de condições médicas, que seriam vantajosas para a administração formulações em baixo volume incluem falha renal, ascite, edema cerebral, falha cardíaca congestiva, falha do fígado, ou injúria do CNS. As dosagens podem ser individualizadas dependendo da severidade da hipertensão e da resposta do paciente individual durante a dosagem. De um modo típico, a dosagem é administrada em uma infusão contínua de um produto pré- misturado. Em algumas modalidades, o paciente possui uma pressão sangüínea elevada, com uma sistólica igual, ou maior do que 150 mm Hg. Em outras modalidades, o paciente possui uma pressão sangüínea elevada, com um valor diastólico maior do que, ou igual a 90 mm HG.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser usadas de modo a prevenir elevações agudas da pressão sangüínea, associadas com vários procedimentos médicos. Exemplos de procedimentos médios associados com elevações agudas da pressão sangüínea incluem, mas não estão limitados a, terapia eletroconvulsiva (vide, por exemplo, Avramov, et al., 1998, J. Clinical Anesthesia, 10: 394- 400), endarterectomia da carótida (vide, por exemplo, Dorman, et al., 2001, J. Clinical Anesthesia 13:16-19, entubação traqueal (Song et al., 2001, Anesth. Analg. 85: 1247 – 51) e incisão da pele (Song et al., 2001, Anesth. Analg. 85: 1247 – 51).

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar elevações agudas na pressão sangüínea devido a certas condições cardiovasculares e cerebrovasculares. Exemplos de

condições cardiovasculares, que estão associadas com elevações agudas da pressão sangüínea incluem, mas não estão limitadas a, hipertensão essencial, angina, isquemia aguda, hipertensão arterial sistêmica, falha cardíaca congestiva, doença arterial coronária, enfarte do miocárdio, arritmias cardíacas, cardiomiopatias e arterioesclerose. Exemplos de condições cerebrovasculares, que estão associadas com elevações agudas da pressão sangüínea incluem, mas não estão limitadas a, hipertensão pulmonar, insuficiência cerebral e dor de cabeça de enxaqueca.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar outras condições que causam a hipertensão incluindo, mas não limitadas a, distúrbios renais (por exemplo distúrbios parenquimais renais ou doença vascular renal), coartação da aorta, feocromocitoma, hipertireoidismo, síndrome metabólica, transplante de órgão sólido, e hipertensão relacionada a drogas.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas podem ser usadas para induzir a hipotensão durante procedimentos cirúrgicos incluindo, mas não limitados a, cirurgia cardiotorácica, cirurgias espinhais e cirurgias da cabeça e do pescoço .

6. ASPECTOS ALTERNATIVOS

Em um aspecto alternativo, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas injetáveis, prontas para o uso, pré- misturadas, que compreendem uma medicação cardíaca ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, e pelo menos um co- solvente e um agente de complexação, e um agente de tamponamento. A composição pode ainda compreender um agente de tonicidade. As composições são, de modo preferido, isotônicas. O pH das composições está, de um modo preferido, entre 3 e 7. As composições são preferivelmente embaladas em um recipiente farmaceuticamente aceitável, tal que uma bolsa intravenosa, seringa ou frasco. De modo preferido, as composições são usadas para o tratamento de

condições cardiovasculares e cerebrovasculares. A presente invenção refere-se a métodos para a preparação de tais composições. Neste outro aspecto, o termo “pré- misturado”, como aqui usado, compreende uma composição farmacêutica, que já está misturada a partir do ponto de manufatura e que não
5 requer a diluição ou o processamento adicional antes da administração. O termo “pré- misturado “pode também compreender uma composição farmacêutica, em que a solução líquida e o ingrediente ativo são separados a partir do ponto de manufatura e em armazenamento, tal que quando a solução é armazenada em uma bolsa intravenosa e o ingrediente farmacêutico ativo é
10 liofilizado e armazenado em um frasco, que está conectado à bolsa, mas não em contato fluido com a solução até justo antes da administração a um paciente. De um modo preferido, as composições farmacêuticas são soluções aquosas, que são administradas através de injeção. De um modo alternativo, as composições farmacêuticas podem ser liofilizadas e então reconstituídas
15 em solução salina, por exemplo, antes da administração intravenosa.

Neste aspecto alternativo, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma medicação cardíaca ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Exemplos de classes de medicações cardíacas incluem beta- bloqueadores, antagonistas do canal de cálcio,
20 inibidores de enzima de conversão de angiotensina, diuréticos, vasodilatadores, nitratos, medicações antiplaqueta e anticoagulantes. De um modo preferido, a medicação cardíaca é um antagonista do canal de cálcio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. De um modo mais preferido, a medicação cardíaca é um derivado de diidropiridina ou um sal
25 farmaceuticamente da mesma. De um modo mais preferido, a medicação cardíaca é nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis de nicardipina são hidrocloreto, sulfatos, fosfatos, acetatos, fumaratos, maleatos e tartaratos. O sal farmaceuticamente aceitável preferido de nicardipina é o hidrocloreto de

nicardipina. As composições farmacêuticas podem compreender de 0,05 – 1, 5 mg/ml de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Preferivelmente, as composições farmacêuticas compreendem de 0, 15 – 0, 35 mg/ ml de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. De um modo mais preferido, as composições compreendem de 0,2- 0, 3 mg/ ml de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Nicardipina e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, a sua preparação, e o seu uso são conhecidos na arte. Por exemplo, eles são expostos em, dentre outras referências, a Patente US Número 3.985. 758, que é incorporada a este, a título referencial, em sua totalidade.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem de 0,1-15 mg/ ml de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Por exemplo, concentrações adequadas de nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluem, mas não estão limitados a: 0,1-15 mg/ ml, 0,1-10 mg/ ml, 0,1 – 5 mg/ ml, 0,1 – 3,0 mg/ ml, 0,1 – 2,0 mg/ ml, 0,1 – 1,0 mg / ml, 0,9 mg/ ml, 0,8 mg/ml, 0,7 mg/ ml, 0,6 mg/ ml, 0,5 mg/ ml, 0,4 mg/ ml, 0,3 mg/ ml, 0,2 mg/ ml, 0,1 mg/ ml.

Neste aspecto alternativo, as composições farmacêuticas podem ser usadas para tratar condições cardíacas. De um modo preferido, as composições podem ser usadas para tratar condições, que são aliviadas através da administração de antagonistas do canal de cálcio, tais que as condições cardiovasculares e cerebrovasculares. As condições cardiovasculares, que podem ser tratadas com as composições farmacêuticas da presente invenção, incluem angina, isquemia, hipertensão arterial sistêmica, falha cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, enfarte do miocárdio, arritmias cardíacas, cardiomiopatias e arterioesclerose. As condições cerebrovasculares, que podem ser tratadas com as composições farmacêuticas da presente invenção, incluem a hipertensão pulmonar, a insuficiência cerebral e a enxaqueca. De um modo preferido, as composições

são usadas para tratar a hipertensão.

Neste aspecto alternativo, as composições farmacêuticas da presente invenção também compreendem pelo menos um de um co- solvente e um agente de complexação. Portanto, as composições podem compreender
5 um co- solvente, um agente de complexação, co- solventes múltiplos, agentes de complexação múltiplos, um co- solvente e um agente de complexação e co- solventes múltiplos, ou co- solventes múltiplos e agentes de complexação múltiplos.

Neste aspecto alternativo, Nicardipina e os seus sais
10 farmaceuticamente aceitáveis são apenas ligeiramente solúveis em água. Os co- solventes e os agentes de complexação auxiliam à solubilização de nicardipina na solução aquosa da composição farmacêutica. Os co- solventes e os agentes de complexação são, em especial, benéficos quando uma alta concentração de nicardipina está presente, tal que nas composições da
15 presente invenção. Uma vantagem das composições da presente invenção é a de que elas possuem uma alta concentração de nicardipina, o que permite com que a composição seja administrada usando um volume mais baixo de fluido intravenoso.

Neste aspecto alternativo, os pacientes e as condições médicas,
20 que podem obter benefício a partir de uma concentração mais alta e de um volume de fluido mais baixo de nicardipina incluem, mas não estão limitados, aos seguintes: falha cardíaca congestiva aguda; em pediatria; crises hipertensivas em pacientes idosos, em que a sobrecarga de fluido é uma questão principal; todas as áreas de derrame agudas incluindo AIS, ICH e
25 SAH, de modo a controlar a pressão sangüínea; hipotensão controlada durante procedimentos que incluem cirurgia cardiotorácica (CABG, coarctação da aorta, etc.), cirurgias espinhais e cirurgias da cabeça e do pescoço; e neurocirurgia para o controle de hipertensão de surto após a endarterectomia da carótida, injúria cerebral traumática e o tratamento potencial de

hipertensão e vasoespasma.

Neste aspecto alternativo, em adição a aumentar a solubilidade, os co- solventes e os agentes de complexação aumentam a estabilidade das composições farmacêuticas. Além disso, podem ser introduzidas alterações na concentração de co- solventes e de agentes de complexação nas composições farmacêuticas, de modo a ajustar a tonicidade das composições farmacêuticas. Co- solventes farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos na arte e estão comercialmente disponíveis. Solventes típicos incluem polietileno glicol (PEG), propileno glicol (PG), etanol e sorbitol. De um modo preferido, a concentração de co- solvente é de 0,1- 10% por cento em peso/ volume, o que irá depender do pH da composição. De um modo mais preferido, a concentração de co- solvente é de 0,1 – 5%. De um modo ainda mais preferido, a concentração de co- solvente é de 0,1 – 2%. Os co- solventes preferidos para as composições farmacêuticas são propileno glicol e sorbitol. Preferivelmente, a concentração de propileno glicol é de 0,1 – 2%. Mais preferivelmente, a concentração de propileno glicol é de 0,1 – 1 %. De um modo ainda mais preferido, a concentração de propileno glicol é de 0,3%. Uma concentração de sorbitol preferida é de 0,1-2%. Uma concentração ainda mais preferida de sorbitol é de 0,1- 1%. Uma concentração mais preferida de sorbitol é de 0,5%.

Neste aspecto alternativo, agentes de complexação farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos na arte e estão comercialmente disponíveis. Os agentes de complexação típicos incluem as ciclodextrinas, tais que as ciclodextrinas naturais e as ciclodextrinas quimicamente modificadas. De modo preferido, o agente de complexação é uma beta- ciclodextrina. Os agentes de complexação preferidos para as composições farmacêuticas são 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (2HPBCD) e o éter sulfobutítico- β -ciclodextrina (SBEBCD). De modo preferido, a concentração de agente de complexação é de 0,1-25% por cento em peso/ volume. De um modo mais

preferido, a concentração de agente de complexação é de 0,1- 10%. De modo ainda mais preferido, a concentração de agente de complexação é de 01, -5% . Preferivelmente, a concentração de 2HPBCD é de 25- 25%. Mais preferivelmente, a concentração de 2 HPBCD é de 20-25%. A concentração preferida de SBEB CD é de 0,1 –10%. Uma concentração ainda mais preferida de SBEB CD é de 0,1-5%. A concentração mais preferida de SBEB CD é de 0, 75 a 1 %.

Em adição, as composições farmacêuticas neste aspecto alternativo podem compreender um agente de tamponamento. No entanto, as composições podem compreender agentes de tamponamento múltiplos. As composições farmacêuticas da presente invenção estão preferivelmente próximas ao pH fisiológico, de modo a minimizar a incidência de flebite quando da administração. No entanto, o pH da composição farmacêutica também afeta a solubilidade e a estabilidade de nicardipina na composição. De modo geral, à medida em que o pH da composição farmacêutica é aumentado, a solubilidade aquosa de nicardipina diminui. Como um resultado, é difícil solubilizar a nicardipina próximo ao pH fisiológico. Em adição, a composição deve possuir capacidade de tamponamento suficiente, de tal modo que a solução não seja precipitada mediante diluição com o sangue, quando administrada.

Neste aspecto alternativo, agentes de tamponamento típicos incluem acetato, glutamato, citrato, tartarato, benzoato, lactato, histidina ou outros aminoácidos, gluconato, fosfato e succinato. Os agentes de tamponamento preferidos são o acetato e o succinato. Uma concentração de agente de tamponamento preferida é de 1-100 mM. Uma concentração de agentes de tamponamento mais preferida é de 1-50 mM. Uma concentração de agente de tamponamento ainda mais preferida é de 25- 35 mM.

Neste aspecto alternativo, de modo preferido, as composições farmacêuticas da presente invenção são isotônicas, isto é, estão em uma faixa

de 270- 328 mOsm / kg. No entanto, as composições podem apresentar uma tonicidade na faixa de 250- 350 mOsm/kg. Portanto, as composições podem ser ou ligeiramente hipotônicas, 250 – 269 mOsm/kg, ou ligeiramente hipertônicas, 329-350 mOsm/ kg . De um modo preferido, a tonicidade da
5 composição farmacêutica é tornada isotônica através do ajuste da concentração de um ou mais de co- solvente, agente de complexação e agente de tamponamento na solução.

Neste aspecto alternativo, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ainda compreender um agente de tonicidade. No
10 entanto, as composições podem ainda compreender agentes de tonicidade múltiplos. Os agentes de tonicidade múltiplos são bem conhecidos na arte e estão comercialmente disponíveis. Os agentes de tonicidade típicos incluem cloreto de sódio e dextrose. O agente de tonicidade preferido é o cloreto de sódio. Uma concentração de agente de tonicidade preferida é de 1- 200 mM.
15 Uma concentração de agente de tonicidade mais preferida é de 75- 125 mM. Uma concentração de agente de tonicidade ainda mais preferida é de 90- 110 mM.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preferivelmente embaladas em recipientes farmacêuticamente aceitáveis neste
20 aspecto alternativo. Recipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem bolsas intravenosas, garrafas, frascos e seringas. Recipientes preferidos incluem bolsas intravenosas e seringas, que são preferivelmente à base de polímero, e frascos e garrafas intravenosas, que são, de modo preferido, feitas de vidro. É também preferido que os componentes do recipiente, que entram em contato
25 com a composição farmacêutica, não contenham cloreto de polivinila (PVC). O recipiente mais preferido é uma bolsa intravenosa, que não possui quaisquer componentes contendo PVC em contato com a composição farmacêutica. É também desejável proteger a composição farmacêutica contra a luz. Portanto, o recipiente pode, de um modo opcional, compreender uma

barreira contra a luz. Uma barreira contra a luz preferida é uma bolsa de cobertura de alumínio.

Este aspecto alternativo também provê métodos, como acima descrito, para preparar as composições farmacêuticas, que são estéreis.

5 7. EXEMPLOS

Os Exemplos 1 a 6 têm a intenção de ser ilustrativos e não limitativos, no que se refere à exposição geral. Os Exemplos 7 a 12 expõem modalidades específicas das composições farmacêuticas, que são principalmente ilustrativas dos aspectos alternativos aqui descritos.

10 EXEMPLOS 1 A 6

Exemplo 1: Efeito de Vários Diluentes sobre a Estabilidade de CARDENE ® LV Concentrado

Resultados quanto à estabilidade para o produto da ampola concentrado, diluído a 0,1 mg/ ml com vários fluidos de infusão intravenosos
15 comumente usados na bolsa IV são apresentados na Figura 1. O pH após a mistura foi medido e é relatado no eixo X. A estabilidade do produto foi medida através de monitoração do % de droga remanescente após a duração de 24 horas por RP- HPLC e é mostrado no eixo Y.

Como mostrado na Figura 1, a instabilidade de hidrocloreto de
20 nicardipina está relacionada ao pH inicial do fluido de infusão e ao pH final da solução após a mistura. A magnitude da perda de droga após a diluição é aumentada à medida em que o pH final da solução aumenta após a mistura, por exemplo, uma perda de droga muito pronunciada é obtida quando o pH está acima de 4,5. Com base nestas descobertas, a inserção do produto para a
25 ampola comercializada requer com que a diluição do produto seja executada usando fluidos de infusão específicos. Além disso, o produto diluído precisa ser usado dentro de 24 horas.

Exemplo 2: Efeito do pH sobre a Estabilidade

Os resultados de estabilidade para uma formulação de 0,1 mg/

ml de nicardipina HCl, ácido cítrico 0,1 mM, 5% de dextrose distribuídos em uma bolsa GALAXY® são apresentados nas FIGURAS 2 A e 2 B. Os resultados de estabilidade para uma formulação de 0,1 mg/ ml de nicardipina HCl, ácido cítrico 0, 1 mM, 0, 9% de solução salina distribuídos em uma
5 bolsa GALAXY® são apresentados nas FIGS. 3A e 3 B. As avaliações de estabilidade são executadas através da medição do % de droga remanescente e da formação de impurezas totais como uma função do tempo, usando RP-HPLC .

Os testes de estabilidade foram executados em uma
10 temperatura acelerada de 40° C. Com base na literatura publicada, as energias de ativação para as decomposições de droga recaem, de um modo usual, na faixa de 12 a 24 Kcal/ mol com um valor típico de 19-20 Kcal/ mol. Sob estas condições (assumindo $E_a = 19,4$ Kcal / m, 15 semanas de armazenamento a 40°C correspondem a um produto com aproximadamente 8 meses de
15 expiração a 25° C (vide, por exemplo, Connors, K. A ., et al. Chemical Stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacists, John Willey & Sons, 2ª Ed., 1986.

Como mostrado nas FIGS. 2A e 3A, a perda na potência do produto (queda no % de droga remanescente), devido à degradação e absorção
20 sobre a bolsa, aumentou à medida em que o pH da formulação foi aumentado. Por exemplo, após 6 meses de armazenamento a 40°C para as formulações de dextrose, uma tendência clara, que indica a perda de droga aumentada para formulações em pH de 4,4 e 4,7 pode ser observada. Em um pH de 3,3, a queda no % de droga remanescente é atribuída a um aumento nas impurezas
25 totais (FIGS. 2A e 3B), preferivelmente que à perda de droga devido à adsorção. Em adição à perda de droga observada, a formação de impurezas relacionadas à nicardipina (FIGS. 2 B e 3 B) foi também verificada como sendo fortemente dependente do pH. Neste caso, no entanto, a tendência inversa foi observada; à medida em que o pH era diminuído, as impurezas

totais aumentaram.

Os resultados a partir deste estudo indicam que o pH da formulação possui um efeito significativo sobre a estabilidade de um produto diluído, pronto para o uso. As descobertas deste estudo indicam que a faixa de pH da formulação ótima está entre cerca de 3,6 e cerca de 4,7. No entanto, dependendo do grau de degradação de droga aceitável e/ ou formação de impurezas, outras faixas de pH podem ser selecionadas.

Exemplo 3: Efeito da Concentração de Nicardipina sobre a Formação de Impurezas

O efeito da concentração de nicardipina sobre a formação de impurezas em composições pré- misturadas prontas para o uso, que compreendem de 0,1 mg/ ml e 0,2 mg/ ml de formulações sem sorbitol com dextrose, durante 6 meses a 40°C, é mostrado na FIG. 4A . O efeito da concentração de nicardipina sobre a formação de impurezas em composições pré- misturadas, prontas para o uso, que compreendem de 0,1 mg/ ml e 0, 2 mg/ml de formulação sem sorbitol, com solução salina, durante 3 meses a 40°C, é mostrada na FIGURA 4 B. As formulações são distribuídas em bolsas GALAXY®. As avaliações de estabilidade são efetuadas conforme descrito no Exemplo 2.

Conforme mostrado nas FIGS. 4A e 4 B, em adição ao pH, a concentração do produto é um outro fator que causa impacto sobre a estabilidade do produto, em particular sobre a formação de impurezas relacionadas à nicardipina. A dependência de concentração observada com relação à formação de impurezas totais é minimizada à medida em que o pH da formulação é aumentado. Por exemplo, na Figura 4A e 4B, o efeito da concentração é significativo em um pH de 3,3 e é minimizado à medida em que o pH se aproxima de 4,7.

Estes resultados indicam que a formação de impurezas é maior para nas formulações de 0,1 mg/ ml, quando comparadas às formulações de

0,2 mg/ ml, tanto para as formulações de dextrose como de solução salina. A otimização simultânea da concentração de droga junto com a faixa de pH da formulação viável é importante no desenvolvimento de formulações de droga pré- misturadas prontas para o uso.

5 Exemplo 4: Comparação de Estabilidade de Formulações de Sorbitol e Não-Sorbitol

Uma comparação de estabilidade de formulações com sorbitol e sem sorbitol foi conduzida sob condições aceleradas (4 semanas a 40°C) usando 0,1 mg/ ml de nicardipina HCl, 1, 92 mg/ ml de sorbitol, 48 mg/ ml de dextrose, 0,0192 mg/ ml de ácido cítrico, pH de 4,2 e 0,1 mg/ ml de nicardipina HCl, 50 mg/ml de dextrose, 0,0192 mg/ml de ácido cítrico, pH 4,0. Ambas as formulações foram dispensadas em bolsas GALAXY®. As avaliações de estabilidade foram executadas através da medição do % de droga remanescente e da formação de impurezas totais como uma função do tempo, usando RP- HPLC . Os resultados são apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Formulação de Dextrose sem Sorbitol

Tempo	% de Droga Remanescente	% de Impurezas Totais
0	100,0	0,08
4	98,1	0,17

Tabela 3. Formulação de Dextrose com Sorbitol

Tempo	% de Droga Remanescente	% de Impurezas Totais
0	100,0	NMT ¹ 0,05
4	96,4	0,13

¹NMT- refere-se a não mais do que.

Como mostrado nas Tabelas 2 e 3, diferenças mínimas entre as duas formulações foram observadas nos parâmetros medidos. Com base nestes resultados, assim como nos resultados mostrados nos Exemplos 1 e 2, não é previsto que a presença ou ausência de sorbitol altere o impacto do pH da formulação e da concentração de droga sobre a estabilidade das composições farmacêuticas pré- misturadas, que compreendem nicardipina HCl e dextrose ou cloreto de sódio.

Exemplo 5 : O Efeito da Composição de Filme Plástico sobre a Estabilidade

O efeito da composições de filme plástico sobre a estabilidade de composições pré- misturadas prontas para o uso, que compreendem 0, 2 mg/ ml de nicardipina HCl, citrato 0,2 mM, 5% de dextrose, pH de 4,0- 4, 2 para bolsas “incompatíveis” e bolsas “compatíveis”, como mostrado nas
5 FIGS. 5A e 5B, respectivamente. As bolsas “incompatíveis” contêm polímeros polares, tais que cloreto de polivinila (PVC) e acetato de vinil etileno (EVA). Bolsas “compatíveis” não contêm polímeros polares.

As avaliações de estabilidade foram executadas pára a formulação de 0, 2 mg/ ml de dextrose sem sorbitol, em vários sistemas de
10 bolsa de infusão IV comercialmente disponíveis. Bolsas EXCEL®, VIAFLEX®, VIAFLO™, INTRAVIA® e VISIV® foram enxaguadas em água e cobertas com folhas de alumínio sobre as bolsas. As bolsas foram enchidas coma formulação acima e autoclavadas a 105°C, durante 21 minutos. Bolsas STEDIM® 71 e bolsas GALAXY® foram enchidas, de um modo
15 asséptico, com a formulação acima. As medições de estabilidade foram efetuadas através da medição do % de droga remanescente e da formação de impurezas totais (dados não mostrados) como uma função do tempo, usando RP- HPLC para as amostras incubadas durante até 24 semanas a 40°C . O % de droga remanescente foi calculado em relação à concentração medida após
20 mistura em tanque.

Como mostrado na FIG. 5A, várias bolsas IV comercialmente disponíveis não eram compatíveis com nicardipina HCl. A perda significativa na potência do produto foi observada mediante armazenamento primariamente devido à absorção do produto em bolsas que continham o PVC
25 de polímero (por exemplo, VIAFLEX® e INTRAVIA®). Nicardipina era também incompatível com bolsas contendo o polímero acetato de vinil etileno (EVA) na camada de contato (por exemplo, STEDIM ® 71). PVC e EVA são exemplos de materiais plásticos polares, que são incompatíveis com nicardipina HCl. Como nicardipina HCl é uma base fraca, com um pKa de ~7,

2, ele é crescentemente hidrofóbica à medida em que o pH da formulação aumenta, e portanto, a compatibilidade com superfícies de contato poliméricas depende com as propriedades relacionadas à carga superficial.

Como mostrado na FIG. 5 B, uma queda mínima na potência do produto foi observada com bolsas comerciais, que compreendem copoliéster (por exemplo, EXCEL®), polietileno (por exemplo, GALAXY®) e misturas de poliolefina (por exemplo, VISIV® e VIAFLO™).

Exemplo 6 : Efeito de CAPTISOL® sobre a Estabilidade do Produto

O efeito de CAPTISOL® sobre a estabilidade de composições pré- misturadas prontas para o uso, que compreendem 0,3 mg/ ml de Nicardipina, Acetato de Na 30 mM, 1,8% de Captisol, NaCl 112 mM, pH de 4,5 ou 0,3 mg/ ml de Nicardipina, acetato de Na 30 mM, 1,8% de Captisol, 3, 7% de Dextrose, pH de 4,5 distribuídos em bolsas GALAXY® de 100 ml, foi monitorado durante 12 semanas a 5, 25 e 40° C em (vide, por exemplo, Tabela 4). Como a droga se mantinha estável a 5°C, os dados não são mostrados. Em adição, as formulações foram monitoradas a 45°C em frascos de vidro de 2 ml (vide, por exemplo, Tabela 5). Todas as formulações foram enchidas, de um modo asséptico, ao interior dos frascos e bolsas através da filtração da solução através de um filtro de 0, 22 µm .

20 Tabela 4: % de Droga Remanescente a 25°C e a 40°C em uma Bolsa GALAXY®

Tempo (semanas)	% de Droga remanescente a 25°C		% de Droga remanescente a 40°	
	Formulação de NaCl	Formulação de Dextrose	Formulação de NaCl	Formulação de Dextrose
0	100,00	100,00	100,00	100,00
1	96,57	99,86	97,15	98,86
2	98,09	100,80	97,07	100,40
4	99,45	104,01	98,46	102,56
12	97,23	101,18	95,36	99,00

Tabela 5: % de Droga Remanescente a 45°C em Frascos de Vidro

% de Droga Remanescente		
Tempo (semanas)	Formulação de NaCl	Formulação de Dextrose
0	100,00	100,00
2	107,69	105,78
4	105,18	105,22
14	102,22	102,80

Formulações farmacêuticas compreendendo CAPTISOL® exibiram uma perda de droga mínima e a formação de impurezas (dados não mostrados) como uma função do tempo e da temperatura. Com base nos dados de estabilidade acelerada a 40°C, as formulações compreendendo CAPTISOL®, dextrose ou NaCl deveriam permanecer estáveis em temperatura ambiente durante pelo menos 12 meses.

EXEMPLOS 7 A 12

Os Exemplos 7-12 ilustram os experimentos realizados usando modalidades específicas. Os experimentos nos Exemplos 7-12 foram efetuados a 45°C, de modo a simular as condições sob estresse, que causam a degradação do produto suficiente em um período de tempo relativamente curto. As comparações de estabilidade foram executadas contra a formulação de controle (CF) e/ ou a formulação de produto comercial (CPF), de modo a avaliar as diferenças relativas em seus perfis de degradação. O CPF é um produto de droga comercializado e, portanto, o comportamento de degradação da molécula é bem entendido como uma função da temperatura e do tempo. Os dados de estabilidade estão disponíveis para o produto comercializado em até 36 meses em temperatura ambiente, a de 22- 27°C, e a 40° C.

A lógica usada nesta avaliação de teste preliminar é a de que se a cinética de degradação dos protótipos de formulação avaliados forem compatíveis com o CPF em temperaturas sob estresse, a estabilidade do produto de droga seria provavelmente comparável ou melhor em temperatura ambiente. A formulação do protótipo corrente é estável durante pelo menos 18 meses a 25°C, e portanto é projetado que os protótipos da formulação avaliados possam apresentar estabilidade comparável ou melhor.

Exemplo 7: Preparação e Análise da Formulação

Tampões apropriados, tais que acetato ou succinato, contendo os co- solventes desejados, tais que sorbitol ou propileno glicol, e/ ou agentes de complexação, tais que SBEB CD ou 2HPBCD, foram preparados. Agentes de tonicidade apropriados, tais que o cloreto de sódio, foram preparados e adicionados a algumas das composições farmacêuticas. Com base no volume da formulação final e na concentração de droga objetivada, usualmente 0, 2-0,3 mg/ ml, nicardipina foi pesada no interior de um recipiente de vidro apropriado e o tampão preparado foi adicionado para dissolver a droga. PO agentes de tonicidade, se presente, foi então adicionado. A solução foi então submetida a um tratamento sônico durante até 45 minutos, de modo a facilitar a dissolução da droga. Seguindo-se à dissolução da droga, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa de 0, 45 Qm (Filtro de Seringa Acrodisc LC 13 mm, Membrana PVDF de Life Sciences, PN 44 52T). Quando da filtração, as primeiras poucas gotas foram descartadas e a solução remanescente foi coletada em um outro recipiente de vidro. As formulações preparadas foram subseqüentemente distribuídas ou em frascos ou em bolsas intravenosas.

Foram produzidas as composições farmacêuticas isotônicas que se seguem, produzidas de acordo com o protocolo acima:

Composição Farmacêutica 1 (PC1) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 3,7% de sorbitol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 2 (PC2) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,7% de propileno glicol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 3 (PC3) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 2, 8% de sorbitol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

Composição Farmacêutica 4 (PC4) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 2,1 % de propileno glicol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

5 Composição Farmacêutica 5 (PC5) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 4,1 % de sorbitol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 3,5.

Composição Farmacêutica 6 (PC6) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,9 % de propileno glicol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 3,5.

10 Composição Farmacêutica 7 (PC7) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 4,1 % de sorbitol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

15 Composição Farmacêutica 8 (PC8) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8 % de propileno glicol, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 9 (PC9) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 6,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

20 Composição Farmacêutica 10 (PC10) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 6,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 6,0.

Composição Farmacêutica 11 (PC11) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 8,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

25 Composição Farmacêutica 12 (PC12) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 8,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 6,0.

Composição Farmacêutica 13 (PC13) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 8,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e

acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 14 (PC14) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 8,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

5 Composição Farmacêutica 15 (PC15) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 22,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e acetato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

10 Composição Farmacêutica 16 (PC16) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 22,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

Composição Farmacêutica 17 (PC17) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 17,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

15 Composição Farmacêutica 18 (PC18) : 0,2 -0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 17,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e succinato de Na 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

Formulação de Produto Comercial (CPF) (ampola): 2,5 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, citrato 2, 5 mM, e 5% de sorbitol, em que o pH da composição é 3,5.

20 Formulação de Controle (CF) : 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, citrato 2,5 mM, e 5% de sorbitol, em que o pH da composição é 3,5.

25 Composição Farmacêutica 19 (PC 19): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 50 mM, citrato de sódio 50 mM, succinato dissódico 50 mM, em que o pH da composição é 3,5.

Composição Farmacêutica 20 (PC 20): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 50 mM, citrato de sódio 50 mM, succinato dissódico 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 21 (PC 21): 0,3 mg/ ml de

hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 50 mM, citrato de sódio 50 mM, succinato dissódico 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 22 (PC 22): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 50 mM, citrato de sódio 50 mM, 5 succinato dissódico 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

Composição Farmacêutica 23 (PC 23): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 4,1% de sorbitol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 3,5.

10 Composição Farmacêutica 24 (PC 24): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 4,1% de sorbitol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 25 (PC 25): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 3,7 % de sorbitol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

15 Composição Farmacêutica 26 (PC 26): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 2,8 % de sorbitol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

20 Composição Farmacêutica 27 (PC 27): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,9 % de propileno glicol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 3,5.

Composição Farmacêutica 28 (PC 28): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8 % de propileno glicol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

25 Composição Farmacêutica 29 (PC 29): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,7 % de propileno glicol, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 30 (PC 30): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,1 % de propileno glicol, succinato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

Composição Farmacêutica 31 (PC 31): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 6,5 % de éter sulfobutílico- β - ciclodextrina, succinato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

5 Composição Farmacêutica 32 (PC 32): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 6,5 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, succinato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 6,0.

Composição Farmacêutica 33 (PC 33): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 22,5 % de 2- hidroxipropil- β -ciclodextrina, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,0.

10 Composição Farmacêutica 34 (PC 34): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 17,5 % de 2- hidroxipropil- β -ciclodextrina, acetato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 5,5.

15 Composição Farmacêutica 35 (PC 35): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,3 % de propileno glicol, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 90 mM, em que o pH da composição é 5,2.

Composição Farmacêutica 36 (PC 36): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,3 % de propileno glicol, 2,0 % de sorbitol, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 45 mM, em que o pH da composição é 5,2.

20 Composição Farmacêutica 37 (PC 37): 1,5 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 9 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 38 (PC 38): 1,5 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 9 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, em que o pH da composição é 5,0.

25 Composição Farmacêutica 39 (PC 39): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 30 mM, em que o pH da composição é 3,5.

Composição Farmacêutica 40 (PC 40): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 30 mM, em que o pH da

composição é 4,0.

Composição Farmacêutica 41 (PC 41): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, acetato de sódio 30 mM, em que o pH da composição é 4,5.

5 Composição Farmacêutica 42 (PC 42): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8% de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 110 mM, em que o pH da composição é 5,0.

10 Composição Farmacêutica 43 (PC 43): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8% de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, 0,3 % de propileno glicol, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 85 mM, em que o pH da composição é 5,0.

Composição Farmacêutica 44 (PC 44): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8% de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 110 mM, em que o pH da composição é 4,5.

15 Composição Farmacêutica 45 (PC 45): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8% de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e dextrose 200 mM, em que o pH da composição é 4,5.

20 Composição Farmacêutica 46 (PC 46): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,75 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 47 (PC 47): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,0 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

25 Composição Farmacêutica 48 (PC 48): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 3,4 % de sorbitol, e succinato de sódio 50 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 49 (PC 49): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,3 % de propileno glicol, e acetato de sódio 50

mM, em que o pH da composição é 5,6.

Composição Farmacêutica 50 (PC 50): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,8 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 110 mM, em que o pH da composição é 5,0.

5 Composição Farmacêutica 51 (PC 51): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,75 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

10 Composição Farmacêutica 52 (PC 52): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,0 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 53 (PC 53): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,5% de sorbitol, 0,3 % de propileno glicol, e acetato de sódio 30 mM, NaCl 90 mM, em que o pH da composição é 5,2.

15 Composição Farmacêutica 54 (PC 54): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 1,0 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, acetato de sódio 30 mM, e NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

Composição Farmacêutica 55 (PC 55): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,75 % de éter sulfobutílico- β -ciclodextrina, e acetato de sódio 30 mM, e NaCl 125 mM, em que o pH da composição é 4,5.

20 Composição Farmacêutica 56 (PC 56): 0,3 mg/ ml de hidrocloreto de nicardipina, 0,5 % de sorbitol, 0, 3% de propileno glicol, acetato de sódio 50 mM, e NaCl 90 mM, em que o pH da composição é 5,2.

A concentração de excipiente da formulação de controle (CF é idêntica à formulação de produto comercial (CPF), Cardene® I. V. (ampola).

25 No entanto, a concentração de ingrediente ativo nas formulações comercial e de controle é diferente. Na formulação de produto comercial (CPF) a concentração de hidrocloreto de nicardipina na ampola é de 2,5 mg/ ml, antes da diluição, e de 0,1 mg/ ml após a diluição com fluidos IV apropriados, antes da administração. A formulação de controle (CF), que é projetada para bolsas

intravenosas prontas para o uso pré- misturadas, de tal modo que não seja requerida diluição adicional com fluidos intravenosos, possui uma concentração de hidrocloreto de nicardipina de 0,3 mg/ ml. O propósito da formulação de controle foi o de auxiliar a avaliar a propensão à degradação das formulações avaliadas. Os perfis de degradação comparáveis em condições sob estresse são indicativos de estabilidade de formulação comparável.

Exemplo 8: Dados de Estabilidade do Frasco com Formulações de Sorbitol e Propileno Glicol.

A estabilidade em frascos de composições farmacêuticas da presente invenção, que compreendem um co- solvente e um agente de tamponamento foi comparada à formulação de controle e à formulação do produto comercial. A estabilidade foi determinada através da comparação da concentração de droga, ao longo do tempo, para as composições abaixo. De um modo específico, as composições abaixo foram preparadas de acordo com o método no Exemplo 7 :

Acetato de Na 50 mM, pH 3,5, 4,1 % de sorbitol (PC 5),

Acetato de Na 50 mM, pH 3,5, 1,9% de propileno glicol (PC 6),

Acetato de Na 50 mM, pH 4,5, 4,1 % de sorbitol (PC 7),

Acetato de Na 50 mM, pH 4,5, 1,8% de propileno glicol (PC 8),

Acetato de Na 50 mM, pH 5,0, 3,7 % de propileno glicol (PC 1),

Acetato de Na 50 mM, pH 5,0 1,7 % de propileno glicol (PC 2),

Formulação de Controle: 0,3 mg/ ml, citrato 2,5 mM, 5% de sorbitol, pH 3,5 (CF), e

Formulação de Produto Comercial: 2,5 mg/ ml, citrato 2,5

mM, 5% de sorbitol, pH 3,5 (CPF).

Estes estudos de estabilidade foram executados em frascos de vidro de 2 ml e em condições de temperatura elevadas, neste caso a 45°C. A estabilidade da formulação foi monitorada pela medição de concentração de droga, através de RP- HPLC, contra uma curva padrão. As medições de concentração de droga foram tomadas no início do experimento, a 7 dias e a 21 dias, exceto no caso da formulação de produto comercial, cujas formulações foram tomadas no início do experimento em 46 dias. Estas medições foram então convertidas em um percentual, de modo a apresentar o percentual de droga remanescente após um período de tempo.

PC #	Conc. de Droga (µg/ml) t = 0	% de Droga Remanescente	Conc. de Droga (µg/ml) t = 7 dias	% de Droga Remanescente	Conc. de Droga (µg/ml) t = 21 dias	% de Droga Remanescente
5	314	100	312	99	289	92
6	302	100	305	101	282	93
7	304	100	303	100	283	93
8	304	100	304	100	282	93
1	298	100	294	98	274	92
2	290	100	302	104	264	91
CF	302	100	301	100	277	92

PC #	Conc. de Droga (µg / ml) t = 0	% de Droga Remanescente	Conc. de Droga (µg / ml) t = 46 dias	% de Droga Remanescente
CPF	2553	100	2265	89

Os dados mostram que a estabilidade em frascos, a concentração da droga ao longo do tempo, das composições farmacêuticas da presente invenção que contêm co- solventes são comparáveis tanto à formulação de controle (CF), como à formulação de produto corrente (CPF). Em adição, as composições não possuíam produtos de degradação adicionais em relação à formulação de controle (dados não mostrados).

Exemplo 9: Dados de Estabilidade do Frasco com Formulações de SBEB CD

A estabilidade em frascos de composições farmacêuticas da presente invenção, que compreendem um agente de complexação e um agente

de tamponamento foram comparadas à formulação de controle e à formulação de produto comercial. A estabilidade foi determinada através da comparação da concentração de droga, ao longo do tempo, para as composições abaixo. De um modo específico, as composições abaixo foram preparadas de acordo com o método no Exemplo 7:

Acetato de Na 50 mM, 8,5% de SBE-beta ciclodextrina,

Citrato de Na 50 mM, 8,5% de SBE- beta ciclodextrina, pH 5,5 (PC 14),

Succinato de Na 50 mM, 8, 5% de SBE- beta ciclodextrina, pH

5,5 (PC 11),

Succinato de Na, 8,5% de SBE- beta ciclodextrina, pH 6,0 (PC 12),

Formulação de Controle : 0,3 mg/ ml, citrato 2,5 mM, 5% de sorbitol, pH 3, 5 (CF), e

Formulação de Produto Comercial: 2,5 mg/ ml, citrato 2,5 mM, 5% de sorbitol, pH 3,5 (CPF).

Estes estudos de estabilidade foram executados em frascos de vidro de 2 ml e em frascos e em condições de temperatura elevada, neste caso a 45°C. A estabilidade da formulação foi monitorada através da medição da concentração de droga através de RP- HPLC, contra uma curva padrão. As medições de concentração de droga foram tomadas no início do experimento, em 6 dias, em 13 dias e em 30 dias, exceto quanto à formulação de produto comercial, cujas medições foram tomadas no início do experimento e em 46 dias. As medições foram então convertidas em um percentual, de modo a apresentar um percentual de droga remanescente após um período de tempo.

Os dados a partir destes estudos de estabilidade são apresentados nas Tabelas que se seguem.

PC #/	[Droga] (µg/ml) t= 0	% de Droga Restante	[Droga] (µg / ml) t = 6 dias	% de Droga Restante	[Droga] (µl g/ ml) t = 13 dias	% de Droga Restante	[Droga] (µg/ml) t= 30 dias	% de Droga Restante
13	381	100	387	101	413	108	390	102
14	334	100	339	101	352	105	333	100
11	364	100	378	104	396	109	364	100
12	318	100	341	107	355	112	326	103
CF	339	100	352	104	363	107	338	100

PC #	Conc. de Droga (µg/ ml) t= 0	% de Droga Remanescente	Conc. de Droga (µg / ml) t = 46 dias	% de Droga Remanescente
CPF	2553	100	2265	89

Os dados mostram que a estabilidade em frascos, a concentração de droga ao longo do tempo, das composições farmacêuticas da presente invenção que contêm SBEB CD, são comparáveis tanto à formulação de controle (CF) e à formulação de produto comercial (CPF). Em adição, as composições não continham produtos de degradação adicionais em relação à formulação de controle (dados não mostrados). Vale também notar que a concentração alvo de 0,2 –0,3 mg/ ml poderia ser prontamente alcançada na presença de éter sulfobutílico-β-ciclodextrina.

Exemplo 10: Dados de Estabilidade da Bolsa Intravenosa com Formulações de Sorbitol e de Propileno Glicol.

A estabilidade em bolsas intravenosas de composições farmacêuticas da presente invenção, que compreendem um co- solvente e um agente de tamponamento foi comparada a uma formulação de controle. A estabilidade foi determinada pela comparação da concentração de droga ao longo do tempo para as composições abaixo. De um modo específico, as composições foram preparadas de acordo com o método no Exemplo 7:

Acetato de Na 50 mM, pH 3, 5, 4,1 % de sorbitol (PC 5)

Acetato de Na 50 mM, pH 3, 5: 1, 9% de propileno glicol (PC6), e

Formulação de Controle :0,3 mg/ ml, citrato 2, 5 mM, 5% de

sorbitol, pH 3, 5 (CF).

Estes estudos de estabilidade foram executados em sacos intravenosos de 50 ml e em condições de temperatura elevada, neste caso a 45°C. A estabilidade da formulação foi monitorada através da medição da concentração de droga por RP- HPLC, contra uma curva padrão. As medições de concentração de droga foram tomadas no início do experimento, em 7 dias e em 21 dias. Estas medições foram então convertidas em um percentual, de modo a mostrar o percentual de droga remanescente após um período de tempo.

Os dados destes estudos de estabilidade são apresentados na Tabela abaixo .

PC #	Conc. de Droga (µg/ml) t = 0	% de Droga Restante	Conc. de Droga (µg/ml) t = 7 dias	% de Droga Restante	Conc. de Droga (µg/ml) t = 21 dias	% de Droga Restante
5	314	100	317	101	319	102
6	302	100	311	103	297	98
CF	302	100	276	92	264	88

Os dados mostram que a estabilidade em bolsas intravenosas, concentração de droga ao longo do tempo, das composições farmacêuticas da presente invenção, que contêm co- solventes, são comparáveis à formulação de controle. Em adição, as composições não possuíam produtos de degradação adicionais em relação à formulação de controle (dados não mostrados). Finalmente, a adsorção de droga sobre a superfície da bolsa foi mínima em pH de 3,5.

Exemplo 11: Dados de Estabilidade de Bolsa Intravenosa com Formulações de HPCD

A estabilidade de uma composição farmacêutica da presente invenção, que compreende um agente de complexação e um agente de tamponamento, foi avaliada em ambos os frascos e bolsas intravenosas. A estabilidade foi determinada pela concentração de droga ao longo do tempo para a composição abaixo. De um modo específico, a composição abaixo foi

preparada de acordo com o método no Exemplo 7:

Acetato de Na 50 mM, pH 5,0, 22,5% de HPCD (PC 15)

Estes estudos de estabilidade foram executados em bolsas intravenosas de 50 ml e em condições de temperatura elevadas, neste caso a 45°C. As avaliações quanto à estabilidade foram executadas com um volume de enchimento de 10 ml, tanto nas configurações de bolsa ereta e de bolsa invertida. Estas avaliações foram executadas em relação à mesma formulação em um frasco de vidro de 2 ml, como um controle. A estabilidade da formulação foi monitorada através da medição da concentração de droga através de RP- HPLC, contra uma curva padrão. As medições de concentração de droga foram tomadas no início do experimento, em 1 dia, 2 dias, 6 dias, 9 dias e 16 dias.

Os dados a partir destes estudos de estabilidade são apresentados na Tabela abaixo.

	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 0$	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 1$ dia	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 2$ dias	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 6$ dias	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 9$ dias	Conc. de Droga ($\mu\text{g/ml}$) $t = 16$ dias
Frasco	271	271	263	260	269	374
Bolsa Ereta	271	266	244	264	270	301
Bolsa Invertida	271	233	203	175	172	150

Os dados mostram que a estabilidade, a concentração de droga ao longo do tempo, da composição farmacêutica da presente invenção, que contém um agente de complexação, é mais promissora na configuração ereta da bolsa. Os dados mostram também que a recuperação do produto de droga foi mais fraca na configuração de bolsa invertida.

De modo a determinar porque a composição foi mais estável em bolsas intravenosas eretas comparadas a bolsas intravenosas invertidas, foram conduzidos experimentos adicionais. A queda na concentração de droga não foi devida a nenhum novo produto de degradação (dados não mostrados). Acreditamos que a queda na concentração de droga foi devida à

adsorção de droga sobre a superfície da bolsa. Para muitas drogas hidrofóbicas, a adsorção sobre superfícies de PVC é uma questão comumente relatada. Portanto, é provável que a adsorção significativa observada na configuração invertida se deve ao fato de que a droga está em contato com superfícies de PVC. Estes resultados sugerem o uso de bolsas não- PVC e/ ou a avaliação cuidadosa do tamanho da bolsa (volume da solução) como opções exequíveis para minimizar a adsorção de droga, de modo a que seja alcançada a recuperação do produto de droga adequada.

Exemplo 12: Dados de Estabilidade de Bolsa Intravenosa com Formulações de Sorbitol

A estabilidade de uma composição farmacêutica da presente invenção, que compreende um co-solvente e um agente de tamponamento foi avaliada em ambos os frascos e bolsas intravenosas. A estabilidade foi determinada através da comparação da concentração de droga ao longo do tempo para a composição abaixo. De um modo específico, a composição abaixo foi preparada de acordo com o método no Exemplo 7.

Acetato de Na 50 mM, pH 5,0, 3,7% de sorbitol (PC1) .

Estes estudos de estabilidade foram executados em bolsas intravenosas de 50 ml e em condições de temperatura elevadas, neste caso a 45°C . As avaliações de estabilidade foram executadas tanto com volumes de enchimento de 10 e de 50 ml, tanto nas configurações de bolsa ereta e invertida. Estas avaliações foram executadas em relação à mesma formulação em um frasco de vidro de 2 ml, como um controle. A estabilidade da formulação foi monitorada através da medição da concentração de droga por RP- HPLC contra uma curva padrão. As medições de concentração de droga foram tomadas no início do experimento, em 1 dia, 2 dias, 5 dias, 9 dias e 16 dias.

Os dados a partir destes estudos de estabilidade são apresentados na Tabela abaixo.

	Conc. de	Conc. de	Conc. de	Conc. de	Conc. de	Conc. de
--	----------	----------	----------	----------	----------	----------

	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 0$	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 1$ dia	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 2$ dias	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 6$ dias	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 9$ dias	Droga ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $t = 16$ dias
Frasco	100	102	100	110	104	106
Bolsa Ereta 10 ml	100	93	89	98	85	87
Bolsa Ereta 50 ml	100	98	96	114	97	98
Bolsa Invertida 10 ml	100	46	43	38	21	13
Bolsa Invertida 50 ml	100	89	87	102	86	85

Os dados mostram que a estabilidade, a concentração de droga ao longo do tempo, da composição farmacêutica da presente invenção, que contém o co- solvente, é mais promissora na configuração ereta da bolsa. Os dados também mostram que a recuperação do produto de droga era mais fraca na configuração de bolsa invertida.

De modo a determinar porque a composição era mais estável nas bolsas intravenosas eretas em comparação com as bolsas intravenosas invertidas, foram conduzidos experimentos adicionais. A queda na concentração de droga não foi devida a qualquer novo produto de degradação (dados não mostrados). Acreditamos que a queda na concentração de droga foi devida à adsorção de droga sobre a superfície da bolsa. Para muitas drogas hidrofóbicas, a adsorção sobre superfícies de PVC é uma questão comumente relatada. Portanto, é provável que a adsorção significativa observada na configuração invertida se deva ao fato de que a droga está em contato com superfícies de PVC. Esta crença é ainda fundamentada no fato de que a recuperação de droga mais fraca seja observada na configuração de enchimento de 10 ml em relação à configuração de enchimento de 50 ml, embora esta recuperação mais fraca seja devida ao fato de que a configuração de enchimento de 10 ml possui uma maior razão de área superficial para

volume, o que afeta, de um modo adverso, a adsorção e a recuperação da droga. Em conclusão, estes resultados sugerem que o uso de bolsas não- PVC e/ ou a avaliação cuidadosa do tamanho da bolsa (volume de solução) como opções exeqüíveis para minimizar a adsorção de droga, de modo a que seja alcançada uma recuperação do produto de droga adequada.

Todas as publicações, patentes, pedidos de patente e outros documentos citados neste pedido são incorporados a este, a título referencial, em suas totalidades, para todos os propósitos, na mesma extensão que se cada publicação individual, patente, pedido de patente, ou outro documento fosse individualmente para que fossem incorporados, a título referencial, para todos os propósitos.

Embora várias modalidades específicas tenham sido ilustradas e descritas, será apreciado que várias alterações podem ser introduzidas, sem que haja afastamento do espírito e do escopo da invenção .

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para a administração parenteral, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 - nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

 - um agente de tonicidade ; e

 - um tampão; em que a composição não requer diluição antes da administração e possui um pH de cerca de 3,6 a cerca de 4,7.

10 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é hidrocloreto de nicardipina.

 3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a quantidade de hidrocloreto de nicardipina está na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/ ml.

15 4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é selecionado a partir do grupo, que consiste de dextrose e de cloreto de sódio.

 5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é dextrose.

20 6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é cloreto de sódio.

 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tampão é o ácido cítrico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um co- solvente.

 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o co- solvente é sorbitol.

 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

1, caracterizada pelo fato de que o agente farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de nicardipina, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/ ml, o agente de tonicidade é dextrose, em uma quantidade na faixa de cerca de 46 mg/ ml a cerca de 50 mg/ ml, e o tampão é o ácido cítrico, em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 0,0192 mg/ ml a cerca de 0,0384 mg/ ml.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende ainda o sorbitol em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,92 mg/ ml a cerca de 3,84 mg/ ml.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de nicardipina em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/ ml, o agente de tonicidade é cloreto de sódio, em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 8,3 mg/ ml a cerca de 9 mg/ ml, e o tampão é o ácido cítrico, em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 0,01992 mg/ ml a cerca de 0,0384 mg/ ml.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que compreende ainda o sorbitol em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,92 mg/ ml a cerca de 3,84 mg/ ml.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ajustador de pH selecionado a partir do grupo, que consiste de um ácido e de uma base.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a osmolaridade está na faixa de a partir de cerca de 250 a 350 mOsm/ kg.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um recipiente

farmaceuticamente aceitável, selecionado a partir do grupo, que consiste de bolsas e garrafas intravenosas.

17. Composição farmacêutica para a administração parenteral, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 - nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

- um agente de tonicidade ; e

10 - um tampão; em que a composição não requer diluição antes da administração, possui um pH de cerca de 3, 6 a cerca de 4,7, e possui uma diminuição de menos do que 10% na concentração de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, durante pelo menos um ano em temperatura ambiente.

15 18. Composição farmacêutica de acordo coma reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é o hidrocloreto de nicardipina em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/ ml.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é dextrose.

20 20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é o cloreto de sódio.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o tampão é o ácido cítrico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um co-solvente.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o co- solvente é o sorbitol.

24. Composição farmacêutica para a administração parenteral,

caracterizada pelo fato de que compreende:

- nicardipina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

- um agente de tonicidade; e um tampão; em que a composição não requer diluição antes da administração, possui um pH de a partir de cerca de 3,6 a cerca de 4,7, e possui uma formação de impurezas total de menos do que cerca de 3% durante pelo menos um ano, em temperatura ambiente.

25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é o hidrocloreto de nicardipina, em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/ ml.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é dextrose.

27. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é o cloreto de sódio.

28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o tampão é o ácido cítrico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um co-solvente.

30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o co- solvente é o sorbitol.

31. Método para evitar elevações agudas da pressão sangüínea em um indivíduo humano que esteja em necessidade do mesmo, o referido método caracterizado pelo fato de que compreende administrar parenteralmente a composição como definida na reivindicação 1.

32. Método para tratar elevações agudas de pressão sangüínea em um indivíduo humano, que esteja em necessidade do mesmo, o referido

método caracterizado pelo fato de que compreende administrar parenteralmente a composição como definida na reivindicação 1.

33. Método para induzir a hipotensão em um indivíduo humano, que esteja em necessidade do mesmo, referido método caracterizado pelo fato de que compreende administrar parenteralmente a composição como definida na reivindicação 1.

34. Método para produzir uma composição farmacêutica para a administração intravenosa, caracterizado pelo fato de que compreende:

- prover uma solução, que compreende um agente de tonicidade, um tampão, e pelo menos um ingrediente ativo, selecionado a partir do grupo, que consiste de nicardipina e/ ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo;

- ajustar o pH da composição, conforme necessário, de modo a alcançar um pH dentro de uma faixa de cerca de 3,6 a 4,7;

- diluir adicionalmente a composição até uma concentração de ingrediente ativo final;

- encher recipientes farmaceuticamente aceitáveis com a composição.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o agente de tonicidade é selecionado a partir do grupo, que consiste de dextrose e de cloreto de sódio.

36. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que compreende ainda adicionar pelo menos um co- solvente à solução tamponada.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o co- solvente é o sorbitol.

38. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que prover a solução compreende os estágios de prover uma solução inicial, que compreende água e pelo menos um tampão em um pH

inferior a cerca de 5,0, e depois disso, adicionar pelo menos um ingrediente ativo à solução inicial.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a solução inicial possui um pH inferior a cerca de 3,6.

FIG.1

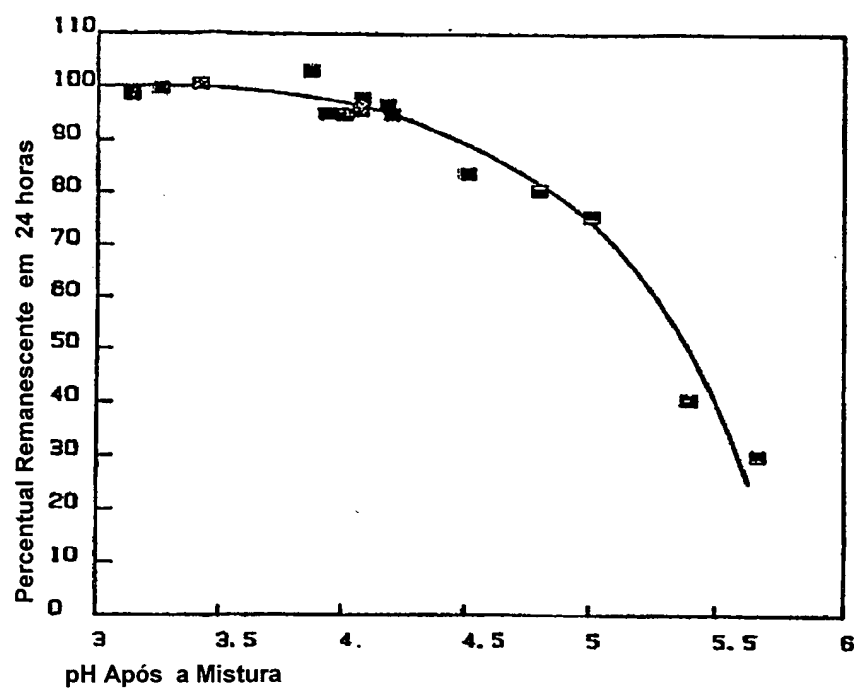


FIG.2A

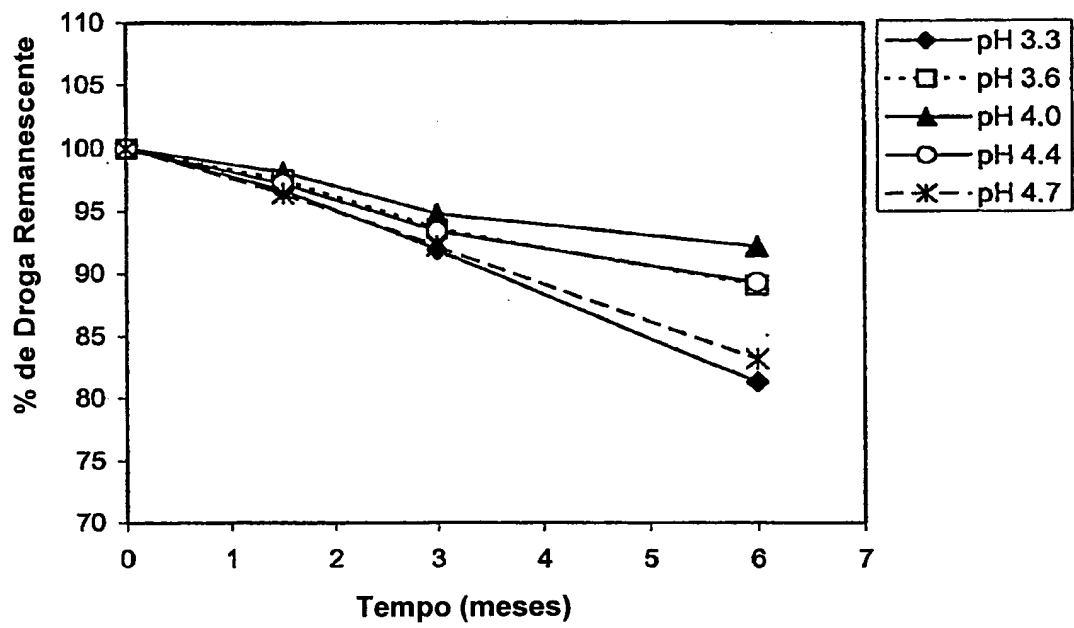


FIG.2B

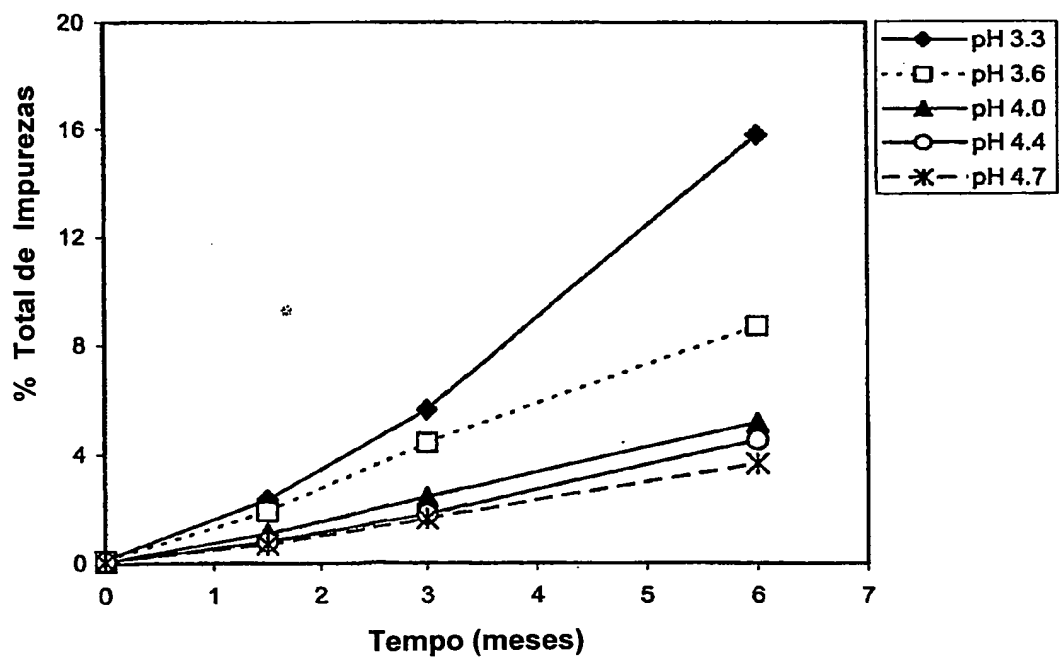


FIG.3A

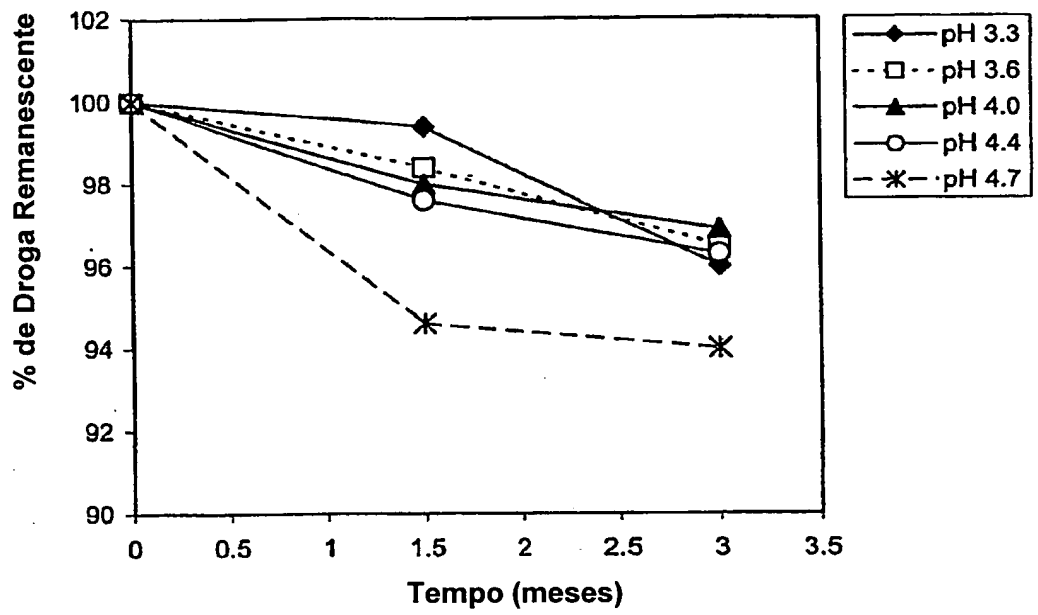


FIG.3B

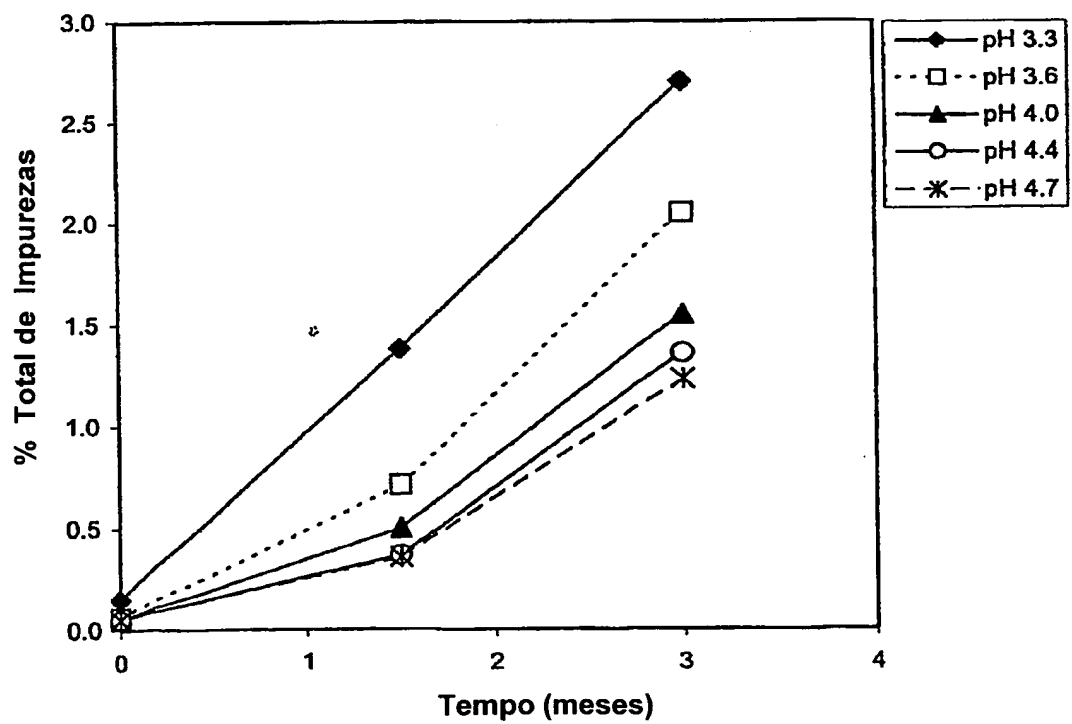


FIG.4A

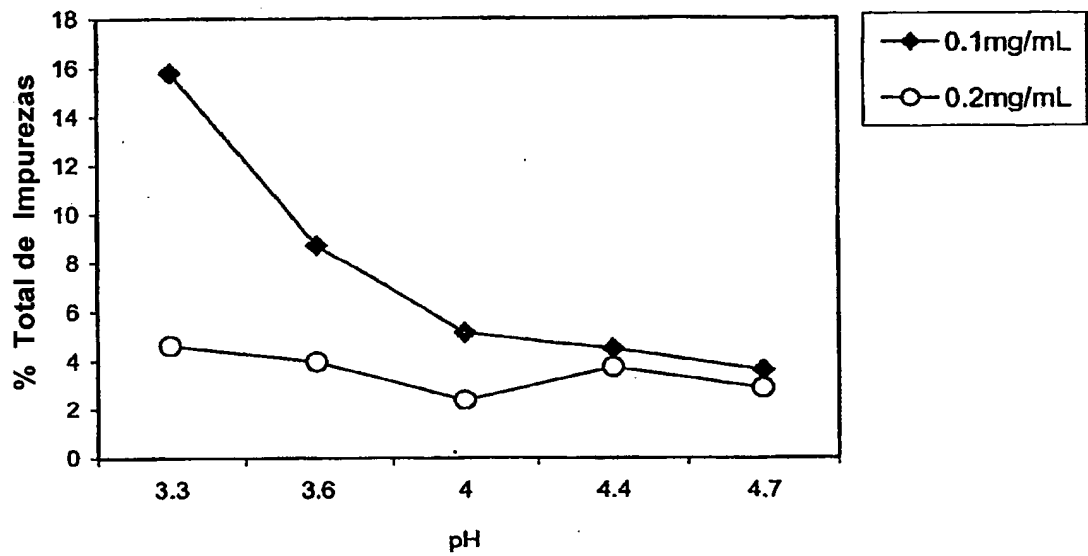


FIG.4B

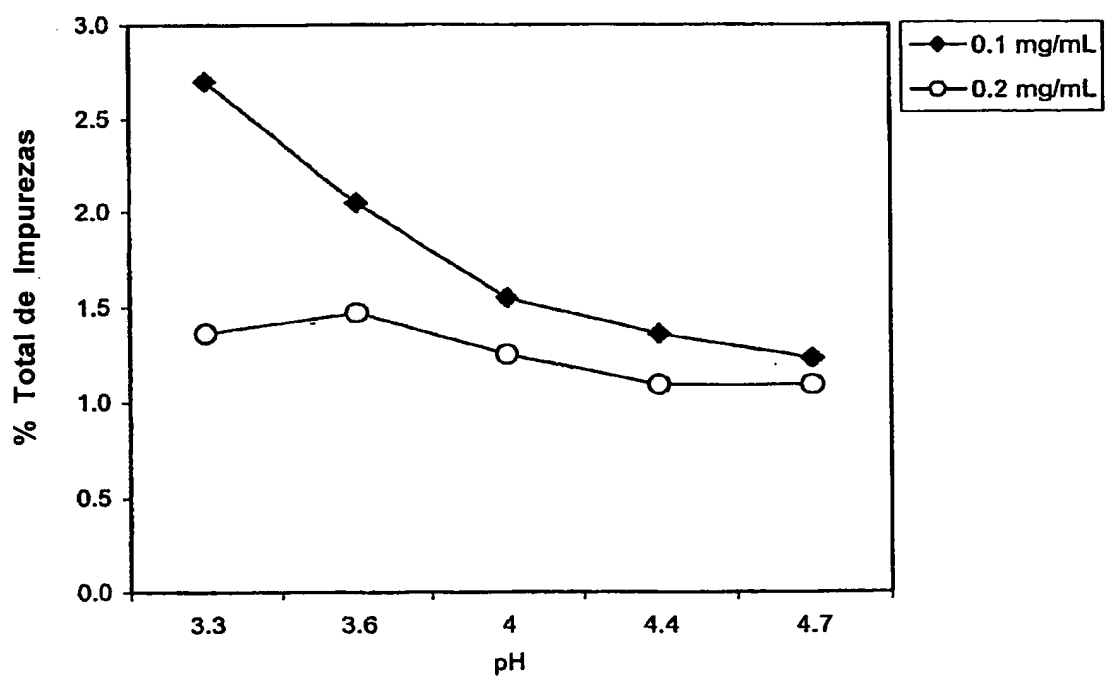


FIG.5A

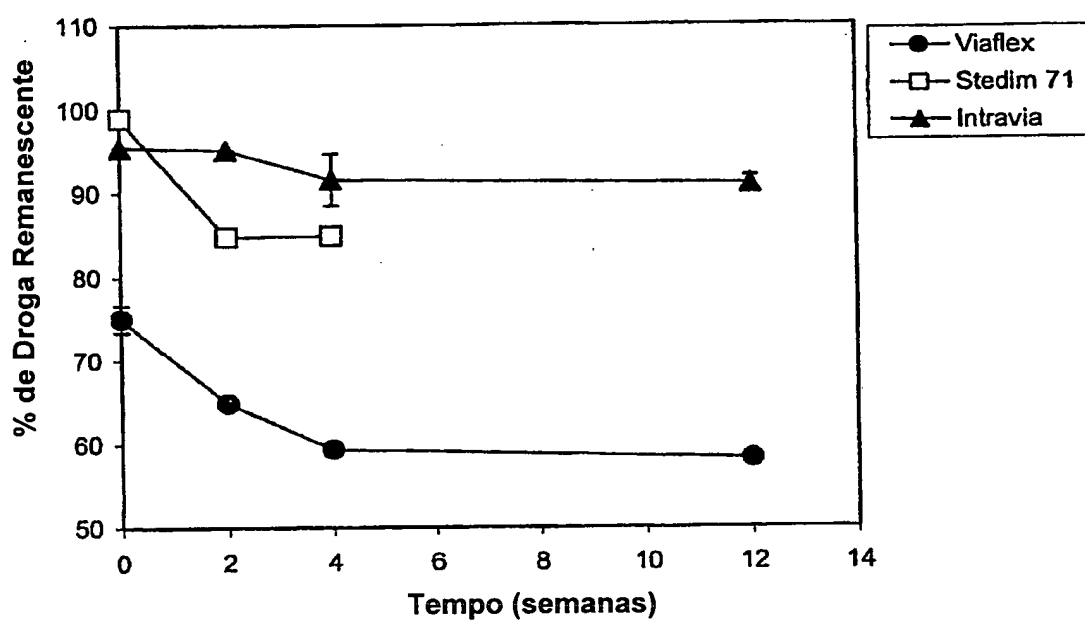
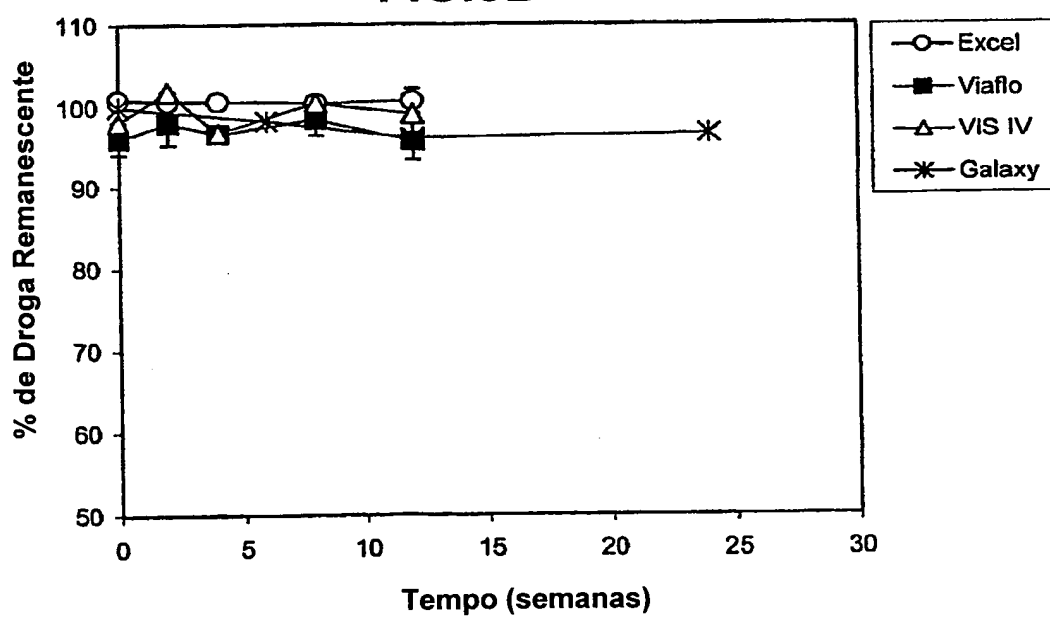


FIG.5B



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR
ELEVAÇÕES AGUDAS DE PRESSÃO SANGÜÍNEA EM UM
INDIVÍDUO HUMANO, PARA INDUZIR A HIPOTENSÃO EM UM
5 INDIVÍDUO HUMANO, E PARA PRODUZIR UMA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA PARA A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA”

São aqui providas composições farmacêuticas pré- misturadas,
prontas para o uso de nicardipina ou de um sal farmaceuticamente aceitável e
método para o uso no tratamento de condições cardiovasculares e
10 cerebrovasculares.