



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2320740 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.08.25
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.26
(86)	Europeisk søknadsnr	09803550.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.18
(30)	Prioritet	2008.08.01, US, 85597 P 2008.09.03, US, 93772 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	The Medicines Company, 8 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054, US-USA Hospira, Inc., 275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045, US-USA
(72)	Oppfinner	MOTHERAM, Rajeshwar, 17 Summerfield Blvd., Dayton NJ 08810, US-USA KRISHNA, Gopal, 19 Castle Court, Randolph NJ 07869, US-USA DING, Min, 612 Gracemere, Tarrytown NY 10591, US-USA FLOOD Keith, 305 Felspar Way, Cary, NC 27518, US-USA RAMAKRISHNA Kornepati, 2300 Haniman Park Dr., Cary, NC 27513, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER AV CLEVIDIPINE OG FREMGANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV LAVE URENHETSKONSENTRASJONER AV DET SAMME
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-00/31035 WO-A1-2006/118210 US-A1- 2003 119 883 US-A1- 2005 272 763 US-A1- 2005 276 824 US-A1- 2006 047 125 US-A1- 2007 196 465 US-A1- 2008 019 978 NORDLANDER ET AL.: 'Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Clinical Effects of Clevidipine, an Ultrashort-acting Calcium Antagonist for Rapid Blood Pressure Control.' CARDIOVASCULAR DRUG REVIEWS, [Online] vol. 22, no. 3, 2004, pages 227 - 250, XP008142879 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.edictforpressurecontrol.com/pdf/NorlanderCardiovascDrugRev.pdf> GYLLENHALL ET AL.: 'Packed-column supercritical fluid chromatography for the purity analysis of clevidipine, a new dihydropyridine drug.' JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A vol. 862, no. ISS 1, 1999, pages 95 - 104, XP009150407

Beskrivelse

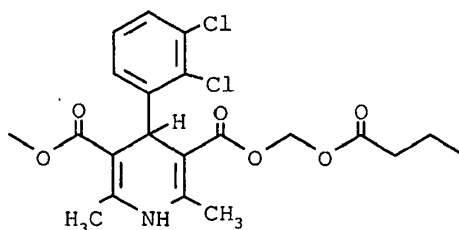
OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører farmasøytiske sammensetninger, og særlig sammensetninger av clevidipine som har et redusert nivå av urenheter, og en fremgangsmåte for å opprettholde stabiliteten av slike farmasøytiske sammensetninger.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

[0002] Clevidipine, som også er kjent som Cleviprex™, er en kortvirkende, vaskular selektiv kalsiumantagonist som har vist seg å redusere arterielt blodtrykk med en rask avslutning av virkningen som følge av metabolisme av blod- og vevsesteraser. Som en arteriell selektiv vasodilator reduserer clevidipine perifer vaskular motstand direkte, uten å dilatere den venøse kapasitanssengen.

[0003] Det kjemiske navnet på clevidipine er butyroksymetylmetyl 4-(2',3'-diklorfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindikarboksylat ($\text{CH}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_{23}\text{NO}_6$). Dens struktur er som følger:



[0004] Clevidipine formuleres vanligvis som en flytende emulsjon egnet for intravenøs administrering. Lipidemulsjoner anvendes mye i parenteral ernæring for anvendelse i rundt 30 år og har i den siste tiden blitt anvendt som medikamentbærere for uløselige medikamenter, slik som propofol (Diprivan®) og diazepam. Bortsett fra deres evne til å levere uløselige medikamenter er emulsjoner også egnede doseringsformer for medikamenter som clevidipine som utsettes for hydrolytisk nedbrytning. Emulsjoner har også blitt rapportert å forhindre medikamenter fra å feste seg til plastadministrasjonssett anvendt under intravenøs injeksjon og å redusere lokal toksisitet på infusjon.

[0005] Som en farmasøytisk sammensetning er det viktig at clevidipine opprettholder stabiliteten sin. I løpet av de siste årene har ulike urenheter blitt identifisert i sammensetninger som inneholder clevidipine som en aktiv bestanddel. For eksempel oppstår noen urenheter fra prosessen som anvendes for å fremstille clevidipine, mens andre er som følge av en gradvis nedbrytning av den aktive bestanddelen. Som en farmasøytisk sammensetning er det viktig å opprettholde stabilitet og minimere mengden av urenheter, uansett deres kilde eller nedbrytningsmekanismen. Det eksisterer derfor et

behov for sammensetninger av clevidipine som har akseptable stabilitetsprofiler med hensyn til deres endelige potens og urenhetsnivåer. Det er også et behov for fremgangsmåter for å opprettholde stabiliteten av sammensetninger som har clevidipine som en aktiv bestanddel.

5

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0006] Her er det offentliggjort et antall urenheter som kan avledes fra clevidipine gjennom en hydrolyse, dekarboksylering og kondenseringsreaksjon. Strukturen til disse urenheterne og fremgangsmåtene for å detektere og analysere disse urenheterne er også offentliggjort.

10

[0007] Et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen beskriver fremgangsmåter for å redusere mengden av slike forurensninger i farmasøytiske sammensetninger som har clevidipine som en aktiv bestanddel, som definert i kravene 8 til 12.

[0008] Et ytterligere aspekt av den foreliggende oppfinnelsen beskriver farmasøytiske sammensetninger fremstilt eller lagret ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i dette dokumentet der nivået av visse forurensninger minimeres eller reduseres, som definert i kravene 1 til 6.

15

[0009] Spesielt beskriver den foreliggende oppfinnelsen farmasøytisk sammensetning som har clevidipine som en aktiv bestanddel, og som har et redusert nivå av én eller flere urenheter som er valgt fra en gruppe bestående av stoff 23, stoff 24, stoff 25 og H168/79, som definert i kravene 1 til 6.

20

[0010] I dette dokumentet er det offentliggjort en farmasøytisk sammensetning som har clevidipine som en aktiv bestanddel, der sammensetningene inneholder tilsvarende eller ikke mer enn 0,2 % av en urenheter på en vekt-til-vekt mellom urenheter og clevidipine og urenheten velges fra en gruppe bestående av stoffene 23, 24 og 25.

25

[0011] Det er også offentliggjort en farmasøytisk sammensetning som har clevidipine eller en hvilken som helst av dens farmasøytisk akseptable saltformer, som den aktive bestanddelen, der sammensetningen inneholder tilsvarende eller ikke mer enn 0,2 % av en vekt-til-vekt mellom urenheter og clevidipine for hver av urenheterne, stoffene 23, 24 og 25.

30

[0012] Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer sammensetninger som har clevidipine, som en aktiv bestanddel, der sammensetningen inneholder et redusert nivå av en mengde av urenheten H168/79 som ikke er større enn rundt 1,5 % i vekt-til-vekt mellom urenheter- og clevidipinebasis eller der forholdet mellom arealet under den kromatografiske kurven mellom clevidipine og H168/79 er likt eller større enn 60 til 0,9, som definert i kravene 1 til 6.

35

[0013] Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også sammensetninger som har clevidipine eller en hvilken som helst av dens farmasøytisk akseptable saltformer, som en aktiv bestanddel, der sammensetningene inneholder et redusert nivå av en mengde

av urenheten H168/79, stoff 23, stoff 24 og stoff 25 at nivået av H168/79 ikke er større enn rundt 1,5 % på en vekt-til-vekt mellom urenhet og clevidipine eller der forholdet mellom arealet under den kromatografiske kurven mellom clevidipine og hver av stoff 23, stoff 24 og/eller stoff 25 er tilsvarende eller større enn 500 til 1, og forholdet mellom arealet under den kromatografiske kurven mellom clevidipine og H168/79 er likt eller større enn 60 til 0,9, som definert i krav 6.

[0014] Den foreliggende oppfinnelsen beskriver også en fremgangsmåte for fremstilling av sammensetninger som har clevidipine som en aktiv bestanddel, og en mengde av urenheten H168/79 som ikke er større enn rundt 1,0 % vekt-til-vekt mellom urenhet og clevidipine eller der forholdet mellom clevidipine og H168/79 er likt eller større enn 100 til 1, som definert i krav 9.

[0015] Det er videre offentliggjort en anvendelse av en sammensetning som beskrevet i dette dokumentet i en fremgangsmåte for behandling eller lindring av en sykdom eller tilstand i et individ med behov for dette, som omfatter administrering til individet av en effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning som har clevidipine eller en hvilken som helst av dens farmasøytisk akseptable saltformer, som den aktive bestanddelen, der nivået av urenheter reduseres eller minimeres til ikke mer enn 0,2 % vekt-til-vekt mellom urenhet og clevidipine for en hvilken som helst av stoff 23, stoff 24 og stoff 25 og ikke mer enn 1,5 % for H168/79 basert på en vekt-til-vekt mellom urenhet og clevidipine. Som anvendt i dette dokumentet refererer sykdommen eller tilstanden til en hvilken som helst sykdom eller tilstand som kan behandles ved hjelp av en selektiv kalsiumkanalblokk, slik som clevidipine. Eksempler på slik sykdom eller tilstand inkluderer, uten begrensning, hypertensjon, slik som primær hypertensjon, sekundær hypertensjon, akutt hypertensjon, kronisk hypertensjon, høyt blodtrykk, brystsmerte (angina), migrene, hjerneaneurismekomplikasjoner, uregelmessige hjerteslag (arytmi) og Raynauds sykdom.

[0016] Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en sammensetning som beskrevet i dette dokumentet for behandling eller forhindring av hypertensjon, som definert i krav 7.

BESKRIVELSE AV FIGURENE

[0017] Forståelsen av den foreliggende oppfinnelsen lettes ved betraktning av den følgende detaljerte beskrivelsen av utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen sett i sammenheng med den medfølgende tegningen, der like tall viser til like deler og der:

FIG. 1 illustrerer en foreslått nedbrytningsreaksjonsvei for clevidipine.

DETALJERT BESKRIVELSE AV DE FORETRUKNE

UTFØRELSESFORMENE

[0018] Det skal forstås at figurene og beskrivelsene av den foreliggende oppfinnelsen er blitt forenklet for å illustrere elementer som er relevante for en klar forståelse av den foreliggende oppfinnelsen, og samtidig eliminere, for klarhetsformålet, mange andre elementer som finnes i typiske farmasøytiske sammensetninger og stabiliserings-fremgangsmåter. En fagmann på området vil gjenkjenne at andre elementer og/eller trinn er ønskelig og/eller nødvendig for å implementere den foreliggende oppfinnelsen. Ettersom slike elementer og trinn er godt kjente innen faget og siden de ikke til rette-
 5 legger for en bedre forståelse av den foreliggende oppfinnelsen, er det imidlertid ikke gitt en omtale av slike elementer og trinn i dette dokumentet. Offentliggjøringen i dette dokumentet rettes mot alle slike variasjoner og modifikasjoner til slike elementer og fremgangsmåter kjent for fagfolk på området.

[0019] Som nevnt tidligere er clevidipine et rasktvirkende dihydropyridinkalsium-
 15 kanalblokkeringsmiddel utviklet for behandling av forskjellige tilstander, slik som hypertensjon, inkludert primær hypertensjon, sekundær hypertensjon, akutt hypertensjon, kronisk hypertensjon og perioperativ hypertensjon i hjertekirurgi, høyt blodtrykk, brystsmerte (angina), migrener, hjerneaneurismekomplikasjoner, uregelmessige hjerteslag (arytmi) og Raynauds sykdom. Som en arteriell selektiv
 20 vasodilator reduserer clevidipine perifer vaskular motstand direkte, uten å dilatere den venøse kapasitanssengen. Slutteffekten kan være en reduksjon i systolisk blodtrykk. Mer detaljert informasjon om kortvirkende dihydropyridiner og deres kliniske indikasjoner kan finnes i U.S. patent nr. 5 856 346.

[0020] Som anvendt i dette dokumentet skal begrepet "clevidipine" bety og inkludere
 25 alle varianter av former for clevidipine. Med mindre annet er spesifisert, inkluderer eksempler på slike former alle farmasøytisk akseptable salter, estere, isomerer, stereoisomerer, krystallinske og amorfe former.

[0021] Som anvendt i dette dokumentet skal begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt" referere til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer
 30 inkludert uorganiske og organiske baser og uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på salter avledet fra uorganiske baser inkluderer aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern III, jern II, litium, magnesium, mangansalter, mangan, kalium, natrium, sink og lignende. Spesielt foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable organiske ikke-toksiske
 35 baser inkluderer salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer inkludert naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer og basiske ionebytteharpikser, slik som arginin, betain, koffein, kolin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin,

isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyamin-harpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende.

[0022] Clevidipine fremstilles ved omsetning av 4-(2',3'-diklorfenyl)-1,4-dihydro-5-metoksykarbonyl-2,6-dimetyl-3-pyridinkarboksylsyre med klormetylbutyrat for å oppnå clevidipine. Denne reaksjonen kan utføres eventuelt i nærvær av et tilsvarende hydrogenkarbonat, slik som KHCO_3 , i reflukserende acetonitril. De uorganiske saltene kan fjernes ved filtrering, og produktet krystalliseres ved tilsetning av isopropanol og vann med påfølgende avkjøling. Den kan også krystalliseres ved utveksling av løsningsmiddel fra acetonitril til en blanding av alkohol, slik som etanol eller isopropanol, og vann med gjentatte avdampinger. I den ytterligere rensingen av produktet vaskes krystallene med en blanding av vann og etanol eller isopropanol. Produktet kan løses opp i reflukserende isopropanol, krystalliseres ved avkjøling, isoleres ved filtrering og til slutt vaskes med vann og isopropanolblanding. En mer detaljert beskrivelse av produksjonsprosessen av clevidipine kan finnes i U.S. patent nr. 6 350 877.

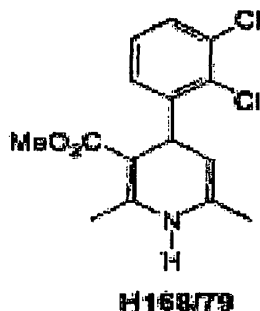
[0023] Clevidipine er praktisk uløselig i vann og formuleres dermed vanligvis som en flytende emulsjon egnet for intravenøs administrering. Typisk kan hver ml inneholde 0,5 mg clevidipine i rundt 20 % soyabønneoljeemulsjon for intravenøs administrering. Andre bestanddeler kan inkludere glyserin, vann, rensede eggeplommefosfolipider og natriumhydroksid for å justere pH-en.

[0024] Emulsjoner gir mye bedre løselighet, mindre bivirkninger av vehikkelen og bedre stabilitet enn konvensjonelle løsninger. Olje-i-vann-emulsjoner forhindrer også forbindelsen fra adherens til plastinfusjonssett som skal anvendes ved administrering av forbindelsen. Disse emulsjonene gir en rask løselighet og nedbrytning, og gir mye bedre in vivo løselighetsegenskaper, mindre bivirkninger av vehikkelen og bedre stabilitet enn konvensjonelle løsninger. Mer informasjon angående formuleringen av clevidipine kan finnes i U.S. patent nr. 5 739 152, hele offentliggjøringen av denne innføres ved referanse i dette dokumentet som om den ble fremsatt i sin helhet.

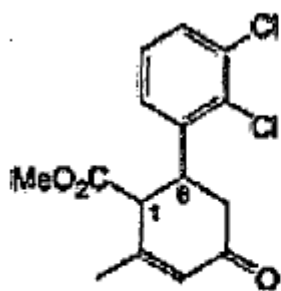
[0025] Det var tidligere ukjent at sammensetninger som har clevidipine som en aktiv bestanddel er varmeintolerante og følsomme for vanninnhold. Imidlertid, basert på denne oppdagelsen at slike ugunstige forhold kan gi opphav til et uakseptabelt nivå av urenheter fra farmasøytiske sammensetninger som har clevidipine som en aktiv bestanddel, tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen sammensetninger som inkluderer clevidipine og minimerte urenhetsnivåer, sammen med fremgangsmåter for fremstilling og bevaring av disse farmasøytiske sammensetningene.

[0026] Det har blitt oppdaget at clevidipine brytes ned under ugunstige forhold til flere urenheter som kompromitterer renheten og til slutt også styrken av clevidipine. For eksempel, under ugunstige forhold, metaboliserer clevidipine inn i H168/79, som også

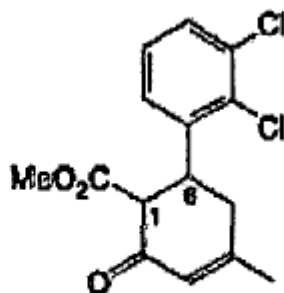
kalles metyl-4-(2',3'-diklorpenyl)-1,4-dihydro-2,6,-dimetyl-5-pyridinkarboksylat, og er vist i den følgende formelen:



- 5 **[0027]** Basert på dette funnet er det foreslått en nedbrytningsreaksjonsvei av clevidipine, og denne er vist i figur 1. Denne reaksjonsveien inkluderer en rekke clevidipinenedbrytningsprodukter, slik som f.eks. H324/78, H152/66, H152/81, H168/79, H207/59 og H207/36. Reaksjonsveien illustrerer også den videre nedbrytningen av H168/79, ved hjelp av hydrolyse og kondensering, til stoff 23, stoff
- 10 24 og/eller stoff 25. Sammensetningen av stoff 23, stoff 24 og stoff 25 er som følger:



Stoff 23 (1,6-cis)
Stoff 24 (1,6-trans)



Stoff 25 (1,6-trans)

- [0028]** Urenhetsnivåene ble evaluert for å bestemme stabiliteten av clevidipine-emulsjoner og deres evne til å minimalisere nedbrytning av clevidipine under
- 15 eksponering for lys. I tillegg er H152/81, H168/79 og H207/59 metabolitter av clevidipine. H324/78 er en pyridinanalogue av den aktive bestanddelen og dannes av oksideringen av clevidipine. Nedbrytningsproduktet H152/81 er en dihydropyridin-karboksytsyre og dannes fra hydrolysen av clevidipine. H152/81 kan gjennomgå dekarboksylering og oksidering sekvensielt for å danne henholdsvis H168/79 og
- 20 H207/59. Nedbrytningsproduktet H168/79 kan gjennomgå hydrolyse for å danne diketoesteren H207/36 som ytterligere kan syklisere for å danne substituerte sykloheksenonderivater, slik som stoff 23 og stoff 25. Stoff 24, en diastereomer av stoff 23, kan også dannes i løpet av denne reaksjonen.

[0029] Som med en hvilken som helst av de eksempelvis utførelsesformene av farmasøytiske sammensetninger beskrevet i dette dokumentet er det foretrukket at nivået av urenheter i sammensetningen er så lavt som mulig. Derfor, mens forskjellige eksempelvis utførelsesformer av farmasøytiske sammensetninger inkluderer mengder
5 av urenheter innenfor akseptable og effektive områder for sammensetningene som et hele, jo renere er sammensetningen, det vil si at jo høyere prosenten av clevidipine eller noen av dens akseptable saltformer er, jo bedre.

[0030] Stoff 23 er en urenheter generert ved nedbrytningen av H168/79. Nedbrytningen av H168/79 akselereres når den utsettes for temperaturer på over 25 °C, sammenlignet
10 med temperaturer under 5 °C. Derfor øker nivået av stoff 23 ved høyere temperaturer.

[0031] Tilsvarende er stoff 25 en urenheter generert gjennom nedbrytningen av H168/79 og kan øke i mengde ettersom H168/79 brytes ned.

[0032] Tidligere uidentifisert stoff 24 er også et nedbrytningsprodukt av H168/79. Gitt at stoff 24 er en diastereomer av stoff 23, ble det utviklet en separat HPLC-metode for
15 å validere og kvantifisere stoff 24.

[0033] Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer videre en fremgangsmåte for å identifisere og kvantifisere nivåene av stoff 24 i farmasøytiske prøver som har clevidipine som en aktiv bestanddel. I en utførelsesform inkluderer fremgangsmåten som detekterer stoff 24 i farmasøytiske prøver som har clevidipine som en aktiv
20 bestanddel trinnet med å isolere de individuelle kjemiske forbindelsene som utgjør nedbrytningene eller urenheterne som finnes i clevidipinenedbrytningsreaksjonsveien. Dette kan oppnås ved kolonnekromatografi, slik som f.eks. høytrykksvæskeskromatografikromatografi ("HPLC"). Den farmasøytiske prøven som har clevidipine som en aktiv bestanddel kan innføres i et lite volum til kolonnen og den
25 resulterende analysen av elueringsmidlet kan illustrere isoleringen og identifiseringen av topper som representerer stoff 24. Som det kan forstås av fagfolk innen teknikken, kan en hvilken som helst optimalisering av HPLC-metoden utføres for å gi den beste separeringen av topper som mellom de forskjellige urenheterne som finnes i nedbrytningen av clevidipine. Typiske HPLC-metoder som er nyttige i den foreliggende
30 oppfinnelsen er presentert i eksemplene 1 og 2. Basert på denne fremgangsmåten for å detektere stoff 24, kan den nedre detekteringsgrensen eller det minimale detekteringsnivået av stoff 24 være rundt 0,01 % området av den farmasøytiske sammensetningen som inneholder clevidipine som en aktiv bestanddel. Alternativt kan det være en nedre grense for stoff 24, der forholdet mellom clevidipine til stoff 24 kan være lik eller
35 tilsvarende 9000 til 1 som er likt eller tilsvarende 0,01 %. Tilsvarende kan den nedre grensen for stoff 25- eller stoff 23-detekteringen fremgå som forholdet mellom clevidipine og stoff 25 eller stoff 23, der forholdet mellom clevidipine og stoff 25 eller stoff 23 kan være likt eller tilsvarende 9000 til 1 som er likt eller tilsvarende 0,01 %.

EKSEMPEL 1 HPLC-PROSEDYRE

[0034] Clevidipineanalyse og beslektede stoffer ble testet ved hvert tidspunkt av en stabilitetsindikerende fremgangsmåte. Denne fremgangsmåten er en isokratisk, normal fase HPLC-metode med toppdetektering ved 220 nm bølgelengde.

5 Kolonnetemperatur: 35-40 grader C.

Injeksjonsvolum: 20 µl.

Strømningshastighet: 1,0 ml/min

Kjøretid rundt 25 minutter.

10 Mobilfase av heptan:etanol (90:10) benyttes og anvendes for analyse av clevidipine og nedbrytningsproduktene med unntak av stoff 24.

Tilstandskolonne med clevidipine mobil fase ved 1,0 ml/min i 4 timer.

Ny kolonne bør kondisjoneres over natten ved 0,2 ml/min. Når et nedbrytningsprodukt elueres, kan kolonnen vaskes med filtrert etanol i rundt 2 timer ved 1,0 ml/min, og deretter fortsette med ekvibrering.

15 Eksempler på kolonne: PVA-silikakolonne 4,6 mm x 150 mm, 5 mikron
PV12s051546WT eller ekvivalent.

EKSEMPEL 2 HPLC-PROSEDYRESTOFF 24

20 **[0035]** Denne fremgangsmåten er en isokratisk, normal fase HPLC-metode med toppdetektering ved 220 nm bølgelengde.

Kolonnetemperatur: 35-40 grader C.

Injeksjonsvolum: 20 µl til 100 µl.

Kjøretid: rundt 60 minutter.

25 Mobilfase av heptan:isopropylalkohol (95:5) benyttes og anvendes for analysen av stoff 24.

Tilstandskolonne med heptan:isopropylalkohol 95:5 mobil fase ved 1,0 ml/min inntil den blanke injeksjonsgrunnlinjen er stabil. Ny kolonne bør kondisjoneres over natten ved 0,2 ml/min.

30 Eksempler på kolonne: To PVA-silikakolonner 4,6 mm x 150 mm, 5 mikron
PV12s051546WT eller ekvivalent.

Strømningshastighet 1,0 ml/min.

[0036] Beregning av prosent urenheter basert på totalt toppareal:

urenhetstoppareal (100)

(totalt toppareal av nedbrytningsprodukter + H324/38-toppareal (clevidintoppareal))

35

[0037] Beregning av prosent urenheter basert på totalt toppareal ved anvendelse av H168/79 som urenhetseksempel:

H168/79-toppareal(100)
(totalt toppareal av nedbrytningsprodukter + H324/38-toppareal (clevidintoppareal))

[0038] Når en standard av et bestemt nedbrytningsprodukt er tilgjengelig, kan kvantiseringen av urenheten oppnås ved standard prosedyrer kjent innen faget, slik som å konstruere en standardkurve eller ved å beregne en relativ responsfaktor (RRF). Når en standard ikke er tilgjengelig kan et forhold mellom arealet under kurven for urenheten og clevidipine anvendes forutsatt at en RRF er tidligere beregnet eller hvis RRF-en ikke er kjent anvendes en RRF på 1,0 for å beregne prosenturenheten.

[0039] Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer farmasøytiske preparater som har clevidipine som en aktiv bestanddel, der nivået av urenheten H168/79 ikke er mer enn 1,5 % på en vekt-for-vektbasis. I en utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer den farmasøytiske sammensetningen clevidipine som en aktiv bestanddel, og en mengde av H168/79 som ikke er større enn rundt 1,2 %. I andre utførelsesformer er mengden av H168/79 fortrinnsvis ikke større enn rundt 1,0 %, og mest foretrukket ikke større enn rundt 0,5 %. Disse sammensetningene kan videre inkludere andre nedbrytningsprodukter i varierende mengder som beskrevet i dette dokumentet, forutsatt at det nødvendige nivået av styrken på clevidipine forblir tilfredsstillende og effektivt for anvendelse for å behandle en hvilken som helst indikasjon som beskrevet i dette dokumentet.

[0040] Den farmasøytiske sammensetningen eksemplifisert i tabellene 1, 2 og 3 er emulsjoner. Emulsjonene omfatter: clevidipine 0,5 mg/ml, eggeplommefosfolipid 1,2 %, soyabønneolje 20 %, glyserol 2,25 %. Resten som er vann justeres til en pH-verdi mellom 6 og 8,8. Produktene ble pakket i 100 ml glasstype II-flasker med 28 mm West-forbindelse 1821 sort propp og aluminiumtetning.

[0041] I en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer den farmasøytiske sammensetningen clevidipine som en aktiv bestanddel og H168/79, der forholdet mellom arealet under toppen fra et HPLC-kromatogram mellom clevidipine og H168/79 er likt eller over 60 til 0,9. Alternativt kan forholdet mellom clevidipine og H168/79 være likt eller over 100 til 1, 200 til 1 eller 1000 til 1. I andre utførelsesformer kan forholdet mellom clevidipine og H168/79 være mellom 2000 til 1 og 1000 til 1. Disse sammensetningene kan videre inkludere andre nedbrytningsprodukter i varierende mengder som beskrevet i dette dokumentet, forutsatt at det nødvendige nivået av styrken på clevidipine forblir tilfredsstillende og effektivt for anvendelse for å behandle en hvilken som helst indikasjon som beskrevet eller innført ved referanse i dette dokumentet.

[0042] Prosentandelen av H168/79 øker og stabiliserer seg ved lavere temperaturer som nærmer seg rundt 5 °C, mens den ble redusert ved temperaturer som nærmer seg rundt 25 °C til rundt 40 °C, f.eks. Denne trenden viser at ved høyere temperaturer

gjennomgår H168/79 ytterligere nedbrytning til stoff 23, stoff 24 og/eller stoff 25, i form av mellomliggende H207/36, som illustrert i figur 1.

[0043] Dermed, som illustrert i tabell 1, tabell 2 og tabell 3 nedenfor, gir senkingen av temperaturen også stabilitet for H168/79 og, som en konsekvens, senker og inhiberer mengden av resulterende andre ordensurenheter.

Tabell 1 - Prosent av H168/79

Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002						
<i>0 mo</i>	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3						
5 °C stående						5 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV1 328	kV 1329	TMC 001	TM C 002
<i>3 mo</i>	0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1	<i>3 mo</i>	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	0,2
<i>6 mo</i>	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	<i>6 mo</i>	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
<i>9 mo</i>	0,3	0,1	0,3	-'	0,3	<i>9 mo</i>	0,3	0,1	0,3	0,2	0,3
<i>12 mo</i>	0,3	-'	0,5	0,3	0,5	<i>12 mo</i>	0,3	-'	0,4	0,3	0,5
<i>18 mo</i>	0,8	0,3	0,3	0,5	0,6	<i>18 mo</i>	0,6	0,3	0,3	0,4	0,6
<i>24 mo</i>	0,6	0,3	0,3	0,5	0,7	<i>24 mo</i>	0,7	0,3	0,4	0,5	0,6
<i>30 mo</i>	0,8	0,4	0,3	0,5	0,7	<i>30 mo</i>	0,6	0,4	0,4	0,5	0,7
25 °C stående						25 °C invertert					
Tid	KV 1332	KV13 28	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV13 28	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>3 mo</i>	0,8	0,5	0,4	0,7	1,0	<i>3 mo</i>	0,8	0,5	0,4	0,7	1,0
<i>6 mo</i>	0,7	0,4	0,4	0,5	0,9	<i>6 mo</i>	0,6	0,4	0,3	0,3	0,9
<i>9 mo</i>	0,5	0,4	0,4	0,5	-'	<i>9 mo</i>	0,5	0,4	0,4	-'	0,8
<i>12 mo</i>	0,4	-'	0,4	0,4	0,5	<i>12 mo</i>	0,4	-'	0,4	0,4	0,5
<i>18 mo</i>	0,4	0,3	0,2	0,4	0,5	<i>18 mo</i>	0,4	0,3	0,2	0,5	0,5
<i>24 mo</i>	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	<i>24 mo</i>	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4
40 °C stående						40 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>1 mo</i>	0,9	0,6	0,4	0,9	1,2	<i>1 mo</i>	0,9	0,6	0,4	0,9	1,3
<i>2 mo</i>	0,6	-'	0,3	0,0	1,1	<i>2 mo</i>	0,7	-'	0,3	0,7	1,0
<i>3 mo</i>	0,4	0,3	0,3	0,5	0,8	<i>3 mo</i>	0,4	0,3	0,3	0,5	0,7
<i>6 mo</i>	0,3	0,2	0,2	0,6	0,4	<i>6 mo</i>	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4

Tabell 2 - Prosentandel av stoff 23

Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002						
<i>0 mo</i>	ND	ND	ND	ND		ND					
5 °C stående						5 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV13 28	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND	<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND
<i>8 mo</i>	0,1	ND	ND	ND	ND	<i>6 mo</i>	<0,1	ND	ND	ND	ND
<i>9 mo</i>	ND	ND	ND	-'	ND	<i>9 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND
<i>12 mo</i>	ND	-'	ND	ND	ND	<i>12 mo</i>	ND	-'	ND	ND	ND
<i>18 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	ND	<i>18 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND
<i>24 mo</i>	<0,1	ND	ND	<0,1	<0,1	<i>24 mo</i>	<0,1	ND	<0,1	<0,1	<0,1
<i>30 mo</i>	<0,1	<0,1	ND	ND	ND	<i>30 mo</i>	ND	<0,1	ND	ND	ND
25 °C stående						25 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	<0,1	0,1	<i>3 mo</i>	<0,1	ND	ND	<0,1	0,1
<i>6 mo</i>	0,2	<0,1	ND	0,2	0,3	<i>6 mo</i>	0,2	ND	ND	0,3	0,3
<i>9 mo</i>	0,3	0,1	ND	0,3	-'	<i>9 mo</i>	0,4	0,1	ND	-'	0,4
<i>12 mo</i>	0,4	-'	0,1	0,4	0,6	<i>12 mo</i>	0,4	-'	0,1	0,4	0,6
<i>18 mo</i>	0,4	0,2	0,5	0,6	0,8	<i>18 mo</i>	0,4	0,2	0,4	0,5	0,8
<i>24 mo</i>	0,3	0,6	0,3	0,7	0,8	<i>24 mo</i>	0,3	0,5	0,8	0,8	0,9
40 °C stående						40 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>1 mo</i>	ND	ND	0,1	0,1	0,1	<i>1 mo</i>	ND	ND	0,1	0,1	0,1
<i>2 mo</i>	0,2	-'	0,2	0,3	0,4	<i>2 mo</i>	0,3	-'	0,1	0,3	0,4
<i>3 mo</i>	0,4	0,3	0,2	0,4	0,6	<i>3 mo</i>	0,3	0,2	0,2	0,4	0,5
<i>8 mo</i>	0,8	0,6	ND	1,1	1,1	<i>6 mo</i>	0,8	0,6	ND	0,9	1,0

Tabell 3 - Prosent stoff 25

Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002						
<i>0 mo</i>	ND	ND	ND	ND		ND					
5 °C stående						5 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KY 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND	<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND
<i>6 mo</i>	<0,1	ND	ND	ND	0,3	<i>8 mo</i>	<0,1	ND	ND	ND	0,2
<i>9 mo</i>	ND	<0,1	0,1	-'	0,1	<i>9 mo</i>	ND	<0,1	<0,1	0,1	0,1
<i>12 mo</i>	ND	-'	<0,1	0,1	ND	<i>12 mo</i>	ND	-'	<0,1	0,1	ND
<i>18 mo</i>	ND	ND	0,1	ND	ND	<i>18 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	ND
<i>24 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	<0,1	<i>24 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	<0,1
<i>30 mo</i>	ND	<0,1	ND	ND	ND	<i>30 mo</i>	ND	<0,1	ND	ND	ND
25 °C stående						25 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND	<i>3 mo</i>	ND	ND	ND	ND	ND
<i>6 mo</i>	<0,1	ND	ND	<0,1	0,2	<i>6 mo</i>	<0,1	ND	ND	ND	0,2
<i>9 mo</i>	0,1	<0,1	0,1	0,1	-'	<i>9 mo</i>	0,2	<0,1	<0,1	-'	0,2
<i>12 mo</i>	0,2	-'	0,1	0,1	0,3	<i>12 mo</i>	0,2	-'	0,1	0,1	0,3
<i>18 mo</i>	0,3	0,2	0,1	0,3	0,3	<i>18 mo</i>	0,2	0,2	<0,1	0,3	0,4
<i>24 mo</i>	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	<i>24 mo</i>	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5
40 °C stående						40 °C invertert					
Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002	Tid	KV 1322	KV 1328	KV 1329	TMC 001	TMC 002
<i>1 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	ND	<i>1 mo</i>	ND	ND	<0,1	ND	ND
<i>2 mo</i>	0,1	-'	<0,1	0,1	<0,1	<i>2 mo</i>	0,1	NCR0 5833	<0,1	0,1	0,2
<i>3 mo</i>	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	<i>3 mo</i>	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
<i>6 mo</i>	ND	0,3	0,3	0,6	0,7	<i>6 mo</i>	<0,1	0,3	0,3	ND	0,6

[0044] Ifølge et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer de ovennevnte fremgangsmåtene for stabilisering av de farmasøytiske forbindelsene som har clevidipine som en aktiv bestanddel en lagringsbestandighet på minst 36 måneder for sammensetningene, når de lagres ved rundt 2 °C til 8 °C. Etter å ha blitt fjernet fra

denne nedkjølte tilstanden og plassert ved romtemperatur (15 °C til 30 °C) forblir sammensetningene stabile i opptil minst 2 måneder til.

[0045] Det er også offentliggjort en fremgangsmåte for å opprettholde stabiliteten av en farmasøytisk sammensetning som har clevidipine som den aktive bestanddelen, inkludert nedsenkingen eller inhibering av hydrolysereaksjonsveien av clevidipine ved å redusere eller inhibere mengden av vann i prosessen for fremstilling av sammensetningen, samt emulgeringsprosessen i den endelige formuleringen.

[0046] Clevidipine fremstilles ved omsetning av 4-(2',3'-diklorfenyl)-1,4-dihydro-5-metoksykarbonyl-2,6-dimetyl-3-pyridinkarboksylsyre med klormetylbutyrat for å oppnå clevidipine. Denne reaksjonen kan utføres eventuelt i nærvær av et tilsvarende hydrogenkarbonat, slik som KHCO_3 , i reflukserende acetonitril. De uorganiske saltene kan fjernes ved filtrering og produktet krystalliseres ved tilsetning av isopropanol og vann med påfølgende avkjøling. Den kan også krystalliseres ved utveksling av løsningsmiddel fra acetonitril til en blanding av alkohol, slik som etanol eller isopropanol, med gjentatte avdampinger. I den ytterligere rensingen av produktet vaskes krystallene med en blanding av etanol eller isopropanol. Produktet kan løses opp i reflukserende isopropanol, krystalliseres ved avkjøling, isoleres ved filtrering og til slutt vaskes med en isopropanolblanding. En mer detaljert beskrivelse av produksjonsprosessen av clevidipine kan finnes i U.S. patent nr. 6 350 877, hele offentliggjøringen av denne innføres ved referanse i dette dokumentet som om det fremgikk i sin helhet.

[0047] Clevidipine formuleres vanligvis som en flytende emulsjon egnet for intravenøs administrering. Lipidemulsjoner anvendes mye i parenteral ernæring for anvendelse i rundt 30 år og har i den siste tiden blitt anvendt som medikamentbærere for uløselige medikamenter, slik som propofol (Diprivan®) og diazepam. Bortsett fra deres evne til å levere uløselige medikamenter er emulsjoner også egnede doseringsformer for medikamenter som clevidipine som utsettes for hydrolytisk nedbrytning. Emulsjoner har også blitt rapportert å forhindre medikamenter fra å feste seg til plastadministrasjonssett anvendt under intravenøs injeksjon og å redusere lokal toksisitet på infusjon.

[0048] Typisk kan hver ml inneholde 0,5 mg clevidipine i rundt 20 % soyabønneolje-emulsjon for intravenøs administrering. Andre bestanddeler kan inkludere glyserin, rensede eggeplommefosfolipider og natriumhydroksid for å justere pH-verdien. Generelt dispenserer vann for injeksjon til en blandetank ved rundt 74 °C til rundt 78 °C. Glyserin tilsettes, og den vandige fasen avkjøles til rundt 60 °C til rundt 70 °C før tilsetning av oljefasen. For oljefasen dispenserer soyaolje i en oppløsningstank, blandes og oppvarmes til rundt 70 °C til rundt 82 °C. Clevidipine tilsettes deretter til soyabønneoljeblandingen og varmes opp til rundt 78 °C til rundt 82 °C. Eggeplommefosfolipider tilsettes deretter til blandingen. De vandige fasene og oljefasene blandes

sammen for å danne en emulsjon, og pH-verdien justeres med 1 N natriumhydroksid til en pH på rundt 6 til rundt 8,8. Emulsjonen homogeniseres deretter ved et trykk på rundt 500 til 8000 psi og en temperatur på rundt 50 °C til rundt 55 °C til en fin partikkelstørrelse. Fortrinnsvis homogeniseres emulsjonen ved rundt 25 °C, mer foretrukket ved rundt 15 °C, enda mer foretrukket ved rundt 10 °C og mest foretrukket ved rundt 5 °C. Prøvene filtreres og dispensereres i 50 ml eller 100 ml flasker og avkortes med silikoniserte gummipropper og krympeforsegles med en aluminiumkapsel. Mer informasjon angående formuleringen av clevidipine kan finnes i U.S. patent nr. 5 739 152.

[0049] Emulsjoner ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter en olje-i-vann-emulsjon omfattende: a) clevidipine, b) en lipidfase, c) et emulgeringsmiddel og d) vann eller en buffer. Emulsjonen kan også inneholde koløsningsmidler eller andre løselighetsforsterkere, antioksidanter, stabilisatorer, pH-justerende midler eller tonisitetsmodifiserende midler, slik som glyserol.

[0050] I en emulsjon ifølge den foreliggende oppfinnelsen er clevidipine til stede fra rundt 0,4 mg/ml til rundt 0,6 mg/ml. Clevidipine er fortrinnsvis til stede fra rundt 0,45 mg/ml til rundt 0,55 mg/ml. Lipidfasen er til stede fra rundt 1 % til rundt 35 %, fortrinnsvis fra rundt 18 % til rundt 22 %. Emulgeringsmidlet er til stede fra rundt 0,01 til rundt 2 ganger vekten til lipidfasen, fortrinnsvis fra rundt 0,5 % til rundt 4 % og mer foretrukket fra rundt 1 % til rundt 1,32 %. Resten av emulsjonen er vann eller buffer. Det foretrukne området for vann eller buffer er rundt 75 % til rundt 90 %. pH-verdien i emulsjonen justeres til rundt 6 til rundt 8,8, fortrinnsvis fra rundt 7,5 til rundt 8,8. Når til stede er glyserol til stede fra rundt 2 % til rundt 2,5 %. Prosentandeler av emulsjons-sammensetningen uttrykkes som vekt/vekt.

[0051] Lipidfasene i emulsjonen er en hvilken som helst farmasøytisk akseptabel olje, fortrinnsvis triglyserider, slik som soyabønneolje, safflorolje, olivenolje, bomullsfrøolje, solsikkeolje, sesamolje, peanøttolje, maisolje, middels kjede triglyserider (slik som Miglyol.RTM. 812 eller 810) eller triacetin. Lipidfasen kan også være propylen-glykoldiestere eller monoglyserider (slik som acetylarealmonoglyserider). Lipidfasen kan også være en blanding av bestanddelene. Den mest foretrukne lipidfasen er soyabønneolje.

[0052] Emulgatorer er en hvilken som helst farmasøytisk akseptabel emulgator, fortrinnsvis fosfolipider ekstrahert fra eggeplomme eller soyabønne, syntetiske fosfatidylkolinoliner eller rensede fosfatidylkolinoliner fra vegetabilsk opprinnelse.

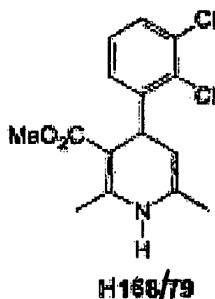
Hydrogenerte derivater kan også anvendes, slik som fosfatidylkolinhydrogenerte (egg) og fosfatidylkolinhydrogenerte (soya). Emulgatorer kan også være ikke-ioniske surfaktanter, slik som poloksamerer (f.eks. Poloksamer 188 og 407), poloksaminer, polyoksyetylenstearater, polyoksyetylen-sorbitanfettsyreestere eller sorbitanfettsyreestere. Det kan også anvendes ioniske surfaktanter, slik som kolinsyre og deoksykolin-

syre eller overflateaktive derivater eller salter derav. Emulgatoren kan også være en blanding av bestanddelene. Den mest foretrukne emulgatoren er eggeplomme-fosfolipid.

5 **[0053]** Fagfolk på området vil gjenkjenne at mange modifikasjoner og variasjoner av den foreliggende oppfinnelsen kan implementeres uten å avvike fra omfanget til oppfinnelsen. Dermed er det ment at den foreliggende oppfinnelsen dekker de modifikasjonene og variasjonene til denne oppfinnelsen forutsatt at de kommer innenfor omfanget til de vedlagte kravene.

P a t e n t k r a v

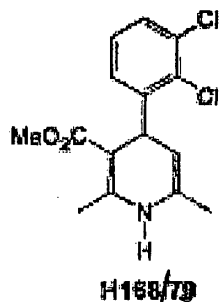
1. Farmasøytisk sammensetning som omfatter clevidipine eller en hvilken som helst av dens farmasøytisk akseptable salter som en aktiv bestanddel, og et
5 nedbrytningsprodukt som har den følgende formelen:



- 10 der mengden nedbrytningsprodukt er rundt lik eller mindre enn rundt 1,5 % på en vekt-ved-vektbasis og der den farmasøytiske sammensetningen fremstilles som en olje-i-vann-emulsjon som har en pH-verdi på rundt 6 til rundt 8,8.

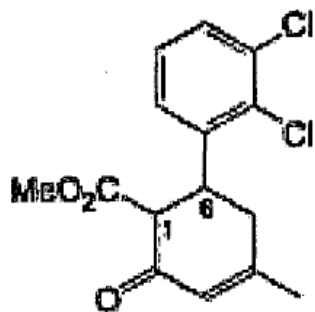
- 15 2. Sammensetning ifølge krav 1, der nivået nedbrytningsprodukt H168/79 i sammensetningen er rundt lik eller mindre enn rundt 1,5 % når sammensetningen lagres ved en effektiv temperatur.

3. Farmasøytisk sammensetning som omfatter clevidipine eller en hvilken som helst av dens farmasøytisk akseptable salter som en aktiv bestanddel, fremstilt av en prosess som omfatter:
20 oppvarming av en olje til mellom rundt 70 °C til rundt 82 °C;
tilsette clevidipine til den oppvarmede oljen og varme opp blandingen til rundt 78 °C til 82 °C;
tilsette eggeplommefosfolipider til blandingen; og
tilsette en vandig fase;
25 der den vandige fasen i det vesentlige består av glyserin og pH-verdien justeres til rundt 6 til rundt 8,8; og
der mengden nedbrytningsprodukt med formelen:



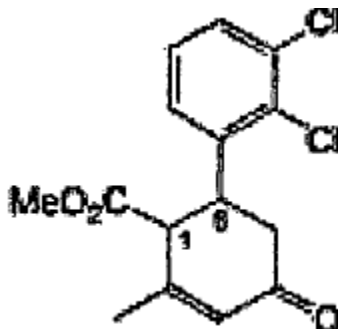
er omtrent lik eller mindre enn rundt 1,5 %.

- 5 4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der mengden nedbrytningsprodukt H168/79 er omtrent likt eller mindre enn rundt 1,0 %.
5. Sammensetningen ifølge krav 4, der mengden nedbrytningsprodukt H168/79 er omtrent likt eller mindre enn rundt 0,5 %.
- 10 6. Sammensetningene ifølge kravene 1 til 5, der sammensetningen videre omfatter et redusert nivå av ett eller flere nedbrytningsprodukter som er valgt fra en gruppe som består av:



Stoff 25 (1,6-trans)

og



**Stoff 23 (1,6-cis)
Stoff 24 (1,6-trans)**

der sammensetningene inneholder tilsvarende eller ikke mer enn 0,2 % av hver urenhet på en vekt-til-vekt mellom urenhet og clevidipine.

7. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for
5 anvendelse ved behandling eller forhindring av hypertensjon.

8. Fremgangsmåte for å redusere urenheter i en sammensetning ifølge kravene 1 og 2 og kravene 4 til 6 som er avhengige av krav 1, som omfatter:

oppvarming av en olje til mellom rundt 70 °C til rundt 82 °C;

10 tilsette clevidipine til den oppvarmede oljen og varme opp blandingen til rundt 78 °C til rundt 82 °C;

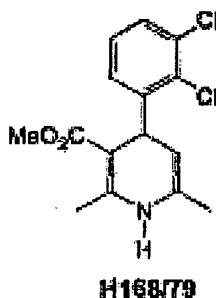
tilsette eggeplommefosfolipider til blandingen; og

tilsette en vandig fase;

der pH-verdien justeres til rundt 6 til rundt 8,8;

15 homogenisere emulsjonen; og

der mengden nedbrytningsprodukt med formelen:



20 er omtrent lik eller mindre enn rundt 1,5 %.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, der mengden nedbrytningsprodukt H168/79 er rundt tilsvarende eller mindre enn rundt 1,0 %.

25 10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, der mengden nedbrytningsprodukt H168/79 er omtrent lik eller mindre enn rundt 0,5 %.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, der den vandige fasen i det vesentlige består av glyserin.

30 12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, der blandingen homogeniseres ved rundt 25 °C, fortrinnsvis ved rundt 15 °C, mer foretrukket ved rundt 10 °C og enda mer foretrukket ved rundt 5 °C.