

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 539 861**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/4418** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/24** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 47/22** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2011 PCT/US2011/055617**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12051116**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2011 E 11833207 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **04.07.2018 EP 2627173**

---

(54) Título: **Formulaciones en emulsión de clevidipina que contienen agentes antimicrobianos**

(30) Prioridad:

**12.10.2010 US 392294 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:

**16.11.2018**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**MOTHERAM, RAJESHWAR y**  
**WILLIAMS, GREGORY, CHARLES**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones en emulsión de clevidipina que contienen agentes antimicrobianos

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en emulsión de aceite en agua estable para administración parenteral que incluye clevidipina, un agente antimicrobiano y un co-emulsionante.

**10 Antecedentes de la invención**

La clevidipina es un bloqueador del canal del calcio de dihidropiridina que reduce la presión sanguínea en un sujeto al que se le administra. Está caracterizada como un fármaco altamente selectivo y de acción corta que se usa normalmente en una instalación hospitalaria debido a su rápido metabolismo, exhibiendo una vida media en fase inicial de aproximadamente un minuto y una vida media terminal de aproximadamente 15 minutos. Se puede encontrar información más detallada sobre dihidropiridinas de acción corta en la patente de Estados Unidos Nº 5.856.346, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento tal y como se expone en su totalidad.

20 La clevidipina se caracteriza además por tener una baja solubilidad en agua y de moderada a alta solubilidad en lípidos. Cuando la clevidipina se disuelve en emulsiones de aceite en agua, da como resultado una mejor solubilidad y/o menos efectos secundarios que cuando se usan otras formulaciones en solución convencionales. El Cleviprex® es una formulación en emulsión de aceite en agua de clevidipina aprobada por la FDA (Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos) de Estados Unidos para administración intravenosa en el tratamiento de la hipertensión aguda, principalmente en salas de urgencias y unidades de cuidados intensivos, e instalaciones preoperatorias, perioperatorias, y postoperatorias.

25 El Cleviprex® puede favorecer al crecimiento microbiano ya que contiene aceite de soja y fosfolípidos de yema de huevo. Por tanto, las formulaciones en emulsión de aceite en agua de clevidipina requieren técnicas estrictamente asépticas durante su manipulación y administración para evitar la contaminación microbiana que puede causar infecciones entre los pacientes. Para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana, se recomienda desechar tales formulaciones cuatro horas después de su apertura. Tal requerimiento impone una carga a los proveedores de cuidados médicos en cuanto que se han de obtener y preparar continuamente viales nuevos del fármaco mientras el paciente está siendo tratado. De acuerdo con esto, existe la necesidad de una formulación en emulsión de clevidipina estable que posea excelentes propiedades antimicrobianas, disminuyendo de este modo el riesgo de contaminación microbiana en los pacientes y proporcionando una mayor facilidad en su manipulación. Tal formulación dará como resultado un ahorro en los costes a los proveedores de cuidados médicos y a los pacientes al disminuir el desperdicio de clevidipina y reducir los esfuerzos de consumo de tiempo implicados en la manipulación y sustitución de los viales que contienen el fármaco.

**40 Resumen de la invención**

Basándose en el estado de la técnica, el objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en emulsión de clevidipina estable con una reducida propensión a la contaminación microbiana.

45 En el presente documento, se describe una formulación farmacéutica que comprende clevidipina, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antimicrobiano, un lípido, un emulsionante, un modificador de la tonicidad y agua.

50 En el presente documento, se describe una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación en el caso de una contaminación extrínseca accidental.

55 En el presente documento, se describe una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA y de citrato sódico suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación en el caso de una contaminación extrínseca accidental.

60 En una realización de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende clevidipina, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antimicrobiano, un lípido, un emulsionante, un co-emulsionante, un modificador de la tonicidad y agua, tal y como se define en la reivindicación 1.

- En un aspecto de esta realización, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua, y en la que la emulsión se estabiliza además mediante el co-emulsionante ácido oleico. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación.
- En un segundo aspecto de esta realización, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua, y en la que la emulsión se estabiliza además mediante el co-emulsionante ácido oleico. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA y de citrato sódico suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación en el caso de una contaminación extrínseca accidental.
- En el presente documento, se describe una formulación farmacéutica que comprende clevidipina o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antimicrobiano, un antioxidante, un lípido, un emulsionante, un modificador de la tonicidad y agua.
- En el presente documento, se describe una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua y se estabiliza mediante el antioxidante ascorbato sódico. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación.
- En otra realización de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende clevidipina, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente antimicrobiano, un antioxidante, un lípido, un emulsionante, un co-emulsionante, un modificador de la tonicidad y agua, tal y como se define en las reivindicaciones.
- En un aspecto de esta realización, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua en la que la clevidipina se dispersa o se disuelve en un lípido, tal como el aceite de soja, que, a su vez, se emulsiona con fosfolípidos de yema de huevo en agua y en la que la emulsión se estabiliza físicamente de modo adicional mediante el co-emulsionante ácido oleico y se estabiliza químicamente mediante el antioxidante ascorbato sódico. La tonicidad de la emulsión se ajusta con glicerina y comprende además una cantidad de EDTA suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos en la formulación.
- En los aspectos de las realizaciones en los que la formulación comprende un antioxidante, el antioxidante puede reducir la formación de los degradantes oxidantes H324/78 y H152/66
- En los aspectos de cada realización de la invención, el agente antimicrobiano es un EDTA. Más preferentemente, el agente antimicrobiano es edetato disódico (EDTA) o EDTA y citrato sódico.
- En los aspectos preferidos de cada realización de la invención, la formulación farmacéutica es estéril. En el caso de una contaminación accidental, la formulación farmacéutica retardará el crecimiento de microorganismos hasta no más de 1 log en al menos aproximadamente 24 horas.
- En cada realización de la invención, la clevidipina y la emulsión mantienen su estabilidad en la formulación. En cada realización de la invención, la formulación farmacéutica es para administración parenteral. En cada realización de la invención, la formulación farmacéutica tendrá un pH que varía de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,8.
- 50 Breve descripción de las figuras**
- Se facilitará la comprensión de la presente invención mediante la consideración de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la presente invención tomadas en combinación con los dibujos adjuntos:
- 55 Figura 1: ruta de degradación de la clevidipina.
- Descripción detallada de la invención**
- 60 Se ha de entender que las figuras y descripciones de la presente invención se han simplificado para ilustrar los elementos que son relevantes para una comprensión clara de la presente invención, mientras que se han eliminado, con fines de claridad, muchos otros elementos encontrados en composiciones farmacéuticas y métodos de estabilización típicos. Las personas expertas en la materia reconocerán que otros elementos y/o etapas son deseables y/o se requieren cuando se implementa la presente invención. Sin embargo, puesto que tales elementos y etapas son bien conocidos en el estado de la técnica, y puesto que no facilitan una comprensión mejor de la presente invención, no se proporciona una discusión de tales elementos y etapas en el presente documento. La descripción en el presente documento se dirige a todas estas variaciones y modificaciones de tales elementos y

métodos conocidos por las personas expertas en la materia. Además, las realizaciones identificadas e ilustradas en el presente documento son solamente para fines ilustrativos, y no se pretende que sean exclusivos o limitados en su descripción de la presente invención.

5 Tal y como se usa en el presente documento, el término "**clevidipina**" debe significar e incluir todas las variedades o formas de la clevidipina. A menos que se indique lo contrario, los ejemplos de tales formas incluyen todos los estereoisómeros, isómeros, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables, y todas las formas cristalinas y amorfas. Un ejemplo particular es el butirato de clevidipina. La cantidad de clevidipina en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros 10 componentes. La cantidad de clevidipina en la formulación incluye intervalos desde aproximadamente el 0,03 hasta aproximadamente el 0,5 % p/v, y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de clevidipina en la formulación será de aproximadamente el 0,05, el 0,1, o el 0,3 % p/v.

15 Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "**sal farmacéuticamente aceptable**" se referirá a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y 20 sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como la arginina, la betaina, la cafeína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, 25 la N-etilmorfolina, la N-etylpiridina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la isopropilamina, la lisina, la metilglucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, resinas de poliamina, la procaína, purinas, la teobromina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina, la trometamina, y similares.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "**éster farmacéuticamente aceptable**" se referirá a ésteres preparados mediante reacción de un oxácido con un compuesto que contiene un grupo hidroxilo. 30 Generalmente los ésteres se derivan de un ácido orgánico o inorgánico y un alcohol. Más comúnmente los ésteres se preparan mediante condensación de un ácido orgánico y un alcohol. Los ejemplos de ésteres adecuados que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención incluyen ésteres del ácido butírico, tales como los preparados según lo divulgado en las patentes de Estados Unidos Nº 5856346, 5739152, 6350877 y similares.

35 La clevidipina se fabrica mediante la reacción del ácido 4-(2',3'-dclorofenil)-1,4-dihidro-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-3-piridinocarboxílico con butirato de clorometilo para obtener clevidipina. Esta reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de un carbonato de hidrógeno correspondiente, tal como  $\text{KHCO}_3$ , en acetonitrilo a reflujo. Las sales inorgánicas se pueden retirar mediante filtración y el producto se cristaliza mediante la adición de isopropanol y agua con enfriamiento posterior. También se puede cristalizar intercambiando el disolvente de 40 acetonitrilo por una mezcla de alcohol, tal como etanol o isopropanol, y agua con evaporaciones repetidas. En la purificación adicional del producto los cristales se lavan con una mezcla de agua y etanol o isopropanol. El producto puede disolverse en isopropanol a reflujo, cristalizarse mediante enfriamiento, aislarse mediante filtración y lavarse finalmente con una mezcla de agua e isopropanol. Una descripción más detallada del procedimiento de fabricación de la clevidipina se puede encontrar en la patente de Estados Unidos Nº 6.350.877, cuya divulgación completa se 45 incorpora por referencia en el presente documento tal y como se expone en su totalidad.

Las composiciones que contienen clevidipina como principio activo son sensibles al agua, al calor, y a la luz. La clevidipina se degrada en condiciones adversas generando diversas impurezas que comprometen la potencia de la clevidipina. En la Figura 1 se muestra una ruta de degradación de la clevidipina. Esta ruta identifica una serie de 50 productos de degradación de la clevidipina que incluyen, por ejemplo, H152/81, H168/79, H207/59, H324/78 y H152/66.

Como con cualquiera de las realizaciones ilustrativas de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, se prefiere que el nivel de impurezas de la clevidipina en la composición sea lo más bajo posible. Por 55 tanto, mientras que varias realizaciones ilustrativas de las composiciones farmacéuticas incluyen niveles de impurezas dentro de intervalos aceptables y eficaces para las composiciones en conjunto, cuanto más pura sea la composición, más deseable es. La cantidad de productos de degradación de la clevidipina presentes en las formulaciones de la presente invención es menor de aproximadamente el 5 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,9 %, el 0,8 %, el 0,7 %, el 0,6 %, el 0,5 %, el 0,4 %, el 0,3 %, o el 0,2 %, o incluso menor.

60 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son una formulación en emulsión. Para los compuestos que tienen escasa solubilidad y estabilidad en agua, las emulsiones presentan una solubilidad y una estabilidad mucho mejores que las soluciones acuosas convencionales. Las emulsiones de aceite en agua evitan también que el compuesto se adhiera a los equipos de infusión de plástico que se han de usar cuando se administra el compuesto. Más información relativa a las formulaciones de la clevidipina se puede encontrar en la patente de Estados Unidos Nº 5.739.152, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento tal y 65

como se expone en su totalidad.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "agente antimicrobiano" significa un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos tales como bacterias y hongos (mohos y levaduras). Clases particulares de agentes antimicrobianos incluyen agentes quelantes y alcoholes. Los agentes quelantes incluyen, aunque no se limitan a los mismos, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y sales del mismo, ácido cítrico y sales del mismo, y similares. Ejemplos de agentes quelantes son el edetato disódico y el citrato sódico. Los alcoholes incluyen, aunque no se limitan a los mismos, el alcohol bencílico y el clorobutanol. Los agentes antimicrobianos representativos incluyen el EDTA, el ácido ascórbico, el BHA/BHT, el alcohol bencílico, el ácido benzoico, el ácido cítrico, el ácido edético, parabenos, el fenol, el galato de propilo, el ácido sórbico, el bisulfito sódico, el sulfito sódico, el ácido benzoico, el clorobutanol, el clorocresol, el cresol, el ácido dehidroacético, el fenol, el benzoato potásico, el sorbato potásico, el benzoato sódico, el dehidroacetato sódico, el propionato sódico, el ácido sórbico, el timol, el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, el butilparabeno, el cloruro de cetilpiridinio, el etilparabeno, el metilparabeno, el metilparabeno sódico, el propilparabeno, el propilparabeno sódico, el clorocresol, el cresol, el ácido dehidroacético, el etilparabeno, el metilparabeno, el metilparabeno sódico, el fenol, el sorbato potásico, el timersol y las diversas formas de sal para estos compuestos.

En general el término "EDTA" significa el ácido etilendiaminatetraacético y sus derivados y sales de los mismos. Los derivados particulares para su uso en la presente invención incluyen el edetato disódico. La naturaleza del derivado o sal de EDTA no es crítica, siempre que inhiba el crecimiento de microorganismos en las formulaciones de la presente invención.

La cantidad de agente antimicrobiano en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. La cantidad de agente antimicrobiano en la formulación incluye desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,5 % p/v, desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,1 % p/v, desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,1 % p/v, y desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de agente antimicrobiano en la formulación será de aproximadamente el 0,1, el 0,2, o el 0,4 % p/v. El agente antimicrobiano puede comprender un agente, o más de un agente, tal como dos, tres, cuatro, etc., agentes antimicrobianos diferentes.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "antioxidante" en las formulaciones incluye el ascorbato sódico, el clorhidrato de cisteína, el bisulfito sódico, el metabisulfito sódico, el sulfito sódico, el palmitato de asorbilo, el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), el galato de propilo, el tocopherol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un ejemplo de antioxidante es el ascorbato sódico. La cantidad de antioxidante en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. Sin embargo, la cantidad de antioxidante en la formulación variará generalmente desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v, e incluye desde aproximadamente el 0,05 a aproximadamente 1,0 % p/v, y desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 0,5 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de antioxidante en la formulación será de aproximadamente el 0,1 % p/v.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "lípido" en las formulaciones es cualquier aceite farmacéuticamente aceptable, preferentemente un triglicérido tal como el aceite de soja, el aceite de semilla de cártamo, el aceite de oliva, el aceite de semilla de algodón, el aceite de girasol, el aceite de sésamo, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, un triglicérido de cadena media (tal como Miglyol® 812 o 810) o la triacetina. El lípido puede ser también un diéster de propilenglicol o un monoglicérido (tal como el monoglicérido de acetilareal). El lípido puede ser también una mezcla de uno o más de estos lípidos. Un ejemplo de lípido es el aceite de soja. La cantidad de lípido en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. Sin embargo, la cantidad de lípido en la formulación variará generalmente desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 30 % p/v, e incluye desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 30 % p/v, y desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 20 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de lípido en la formulación será de aproximadamente el 20 % p/v.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "emulsionante" representa tensioactivos farmacéuticamente aceptables adecuados usados en las formulaciones, preferentemente fosfolípidos de origen natural extraídos de la yema de huevo o la semilla de soja, fosfatidicolinas sintéticas o fosfatidicolinas purificadas de origen vegetal. Se pueden usar también derivados hidrogenados, tal como la fosfatidocolina hidrogenada (huevo) y la fosfatidocolina hidrogenada (soja). La cantidad de emulsionante de fosfolípido en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. Sin embargo, la cantidad de emulsionante en la formulación variará generalmente desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2,0 % p/v, e incluye desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 1,5 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de emulsionante en la formulación será de aproximadamente el 1,2 % p/v.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "co-emulsionante" representa un segundo tensioactivo farmacéuticamente aceptable que se puede incluir en las formulaciones de la invención. Tales tensioactivos incluyen ácidos grasos de cadena larga tal como el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido palmítico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un ejemplo de tensioactivo es el ácido oleico. La cantidad de co-emulsionante en las formulaciones de la presente invención, cuando está presente, puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. La cantidad de tensioactivo en la formulación incluye desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 2 % p/v, y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de tensioactivo en la formulación será de aproximadamente el 0,03 % p/v.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "modificador de la tonicidad" en las formulaciones de la presente invención incluye el cloruro sódico, el cloruro potásico, el manitol, la sacarosa, la lactosa, la fructosa, la maltosa, la dextrosa, la dextrosa anhidra, el propilenglicol, el glicerol y la glicerina. Un ejemplo de modificador de la tonicidad es la glicerina. La cantidad de modificador de la tonicidad en las formulaciones de la presente invención puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes. Sin embargo, la cantidad de modificador de la tonicidad en la formulación variará generalmente desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 3 % p/v, e incluye desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 2,75 % p/v. En realizaciones particulares, la cantidad de modificador de la tonicidad en la formulación será de aproximadamente el 2,25 % p/v. Las expresiones "modificador de la tonicidad" y "ajustador de la isotonicidad" se usan en el presente documento indistintamente.

La cantidad de agua en las formulaciones de la presente invención, tal como agua para inyecciones, se usa para completar el volumen hasta el 100 % p/v y puede variar dependiendo del volumen general total de la formulación y la concentración de los otros componentes.

Puesto que las formulaciones están previstas para administración parenteral, el experto en la materia entenderá que se pueden incluir uno o más componentes adicionales usados en formulaciones parenterales. Tales componentes adicionales incluyen agentes estabilizantes (por ejemplo carbohidratos, aminoácidos y polisorbatos, tal como la dextrosa al 5 %), agentes solubilizantes (por ejemplo la cetrimida, el docusato sódico, el monooleato de glicerilo, la polivinilpirrolidona (PVP) y el polietilenglicol (PEG), tampones (por ejemplo acetatos, citratos, fosfatos, tartratos, lactatos, succinatos, aminoácidos y similares), conservantes (por ejemplo el BHA, el BHT, ácidos gentísicos, la vitamina E, el ácido ascórbico, el ascorbato sódico y agentes que contienen azufre tal como sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiogliceroles, tioglicolatos y similares), agentes de suspensión o de viscosidad, agentes quelantes, y adyuvantes de administración (por ejemplo anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, agentes anticoagulantes, vasoconstrictores para prolongación y agentes que aumentan la permeabilidad de los tejidos).

Los modos de administración parenteral incluyen, sin limitación, las siguientes: intradérmica, subcutánea (s.c., s.q., sub-Q, Hipo), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardíaca, intraarticular (articulaciones), intrasinovial (área del líquido de las articulaciones), intracraneal, intraespinal, e intratecal (líquido cefalorraquídeo). Para efectuar tal administración se puede usar cualquier dispositivo conocido útil para la inyección o la infusión parenteral de formulaciones de fármacos.

En el uso intravenoso, una formulación estéril de la presente invención se puede disolver o suspender en cualquiera de los líquidos intravenosos estériles usados comúnmente y se puede administrar mediante infusión. Los líquidos intravenosos incluyen, sin limitación, la solución salina fisiológica, la solución salina tamponada con fosfato, la dextrosa al 5 % en agua o la solución de Ringer®. La forma de dosificación parenteral de las formulaciones de la presente invención puede ser también una solución lista para usar en viales sellados estériles, ampollas herméticamente selladas o en jeringas precargadas estériles, por ejemplo.

Las jeringas precargadas estériles son jeringas que contienen una dosis única de una formulación farmacéutica de la presente invención. Las jeringas adecuadas están ampliamente disponibles y son bien conocidas por el experto en la materia. Un ejemplo de jeringa precargada estéril es aquella que se ha cargado con una dosis única de la formulación farmacéutica y que está contenida en un envase opaco y sellado del que se ha excluido el oxígeno. Por ejemplo, el oxígeno se puede desplazar con CO<sub>2</sub> y/o N<sub>2</sub>.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención tendrán un pH que varía de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,8. En realizaciones particulares, el pH varía de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0. En realizaciones particulares, el pH es 6,2, 6,5, 6,75, 7,0, o 7,5. Se pueden usar bases tales como NaOH, KOH, y Ca(OH)<sub>2</sub> para conseguir el pH deseado.

Tal y como se usa en el presente documento, los términos "inhibir", "inhibiendo" y "inhibición" tienen los significados ordinarios y habituales, e incluyen la inhibición el crecimiento de una bacteria o un hongo en las formulaciones de la presente invención. Tal inhibición se puede describir como un crecimiento de no más de aproximadamente 10 veces durante al menos 24 horas después de un bajo nivel (1 - 1000 UFC/ml) de contaminación extrínseca. Tal crecimiento se puede determinar, por ejemplo, calculando el número de unidades formadoras de colonias en la formulación cuando se cultivan a temperatura ambiente.

La duración del periodo a lo largo del cual se mantiene la inhibición del crecimiento microbiano variará dependiendo de las condiciones ambientales a las que está expuesta la formulación, por ejemplo, las condiciones en las que un vial estéril de la formulación es perforado con una aguja o las condiciones en las que la esterilidad finaliza de algún otro modo. Sin embargo, en una realización de la invención, el crecimiento microbiano se inhibe durante al menos 5 aproximadamente 24 o más horas después de que la formulación esté expuesta a un bajo nivel de contaminación microbiana extrínseca.

El experto en la materia entenderá que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar usando medios aceptados en el estado de la técnica para la preparación de formulaciones en emulsión. Un 10 procedimiento general para la preparación de formulaciones de clevidipina se describe a continuación: una fase oleosa que contiene aceite de soja, clevidipina y fosfolípidos de yema de huevo se mezcla con una fase acuosa que contienen glicerina, a aproximadamente 70 °C para formar una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta usando hidróxido sódico. Tras el ajuste del pH, la emulsión gruesa se homogeneiza a presión elevada para producir 15 un tamaño de partícula fino y, por tanto, una emulsión estable. La emulsión se vierte en los envases apropiados y se esteriliza en un autoclave.

La invención se describe con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Ejemplos 1-5

20 **Ejemplo de referencia 1** - Se prepararon formulaciones que contenían agentes antimicrobianos tal y como se muestra en la Tabla 1 a continuación, mediante la adición de soluciones madre de agente antimicrobiano en una concentración apropiada a las emulsiones de clevidipina.

25 **Tabla 1**

Función		(% p/v)				
		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Principio activo	Butirato de clevidipina	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Fase oleosa	Aceite de soja	20	20	20	20	20
Ajustador de la isotonicidad	Glicerina	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Retardante del crecimiento microbiano	Edetato disódico	0	0,005	0,01	0	0,005
Retardante del crecimiento microbiano	Alcohol bencílico	0	0	0	0,4	0,1
Emulsionante	Fosfolípidos de yema de huevo purificados	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Ajustador del pH	Hidróxido sódico	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Fase acuosa	Agua para inyección	c.s. hasta 100 %				

Se evaluaron las composiciones de aceite en agua de clevidipina estéril preparadas tal y como se ha descrito anteriormente para determinar el crecimiento microbiano. La inhibición del crecimiento microbiano se ensayó usando organismos de ensayo de la USP (Farmacopea de Estados Unidos) estándar. Cada formulación se ensayó frente a cinco organismos de ensayo de la USP estándar: *S. aureus* (SA, ATCC # 6538), *P. aeruginosa* (PA, ATCC # 9027), *E. coli* (EC, ATCC # 8739), *C. albicans* (CA, ATCC # 10231), y *A. niger* (AN, ATCC # 16404). Las formulaciones se inocularon con suspensiones de cada organismo en una cantidad que recupera menos de 100 UFC (unidades formadoras de colonias) por filtro. Las inoculaciones para cada formulación se efectuaron por triplicado.

35 Las muestras de ensayo se almacenaron a 20-25 °C durante la duración del estudio. El ensayo se realizó a los tiempos siguientes: 0, 24, y 48 horas tras la inoculación. En los puntos de tiempo apropiados, las muestras se filtraron a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros y se lavaron con una solución de peptona estéril al 0,1 % para eliminar los conservantes con el fin de recuperar los microorganismos. Los filtros lavados se retiraron asépticamente y se colocaron en un medio de crecimiento microbiológico adecuado.

40 Se dispusieron en placas *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli* en agar de tripticasa de soja y se incubaron aeróbicamente a 30-35 °C durante dos días o hasta que se formaron colonias contables, lo que ocurría antes. Se dispusieron en placas *C. albicans* y *A. niger* en agar de dextrosa Sabourad y se incubaron aeróbicamente a 20-25 °C durante 7 días o hasta que se formaron colonias contables, lo que ocurría antes.

45 La inhibición microbiana se consideró aceptable si hubo un retraso del comienzo o un retardo del crecimiento tal que hubo un aumento de menos de 10 veces (1 log) de colonias viables durante un periodo de 24 horas.

La eficacia del EDTA, solo o en combinación con alcohol bencílico, en la inhibición microbiana durante un periodo de 24 horas se demuestra en la Tabla 2 a continuación. A partir de estos experimentos se puede concluir que la presencia de EDTA y alcohol bencílico, bien solos o bien en combinación, demostró una capacidad de retardo microbiano.

5

Tabla 2

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)	Punto de tiempo	EC	SA	PA	CA	AN
Ejemplo 1	Ninguno	0	21	32	7	29	14
		24 horas	TNTC	>300	210	TNTC	19
		48 horas	C	TNTC	C	C	35
Ejemplo 2	EDTA al 0,005 %	0	30	24	11	35	36
		24 horas	2	21	2	233	30
		48 horas	0,3	14	5	310	25
Ejemplo 3	EDTA al 0,01 %	0	23	5	5	20	31
		24 horas	4	15	0,1	77	17
		48 horas	3	16	0	250	40
Ejemplo 4	Alcohol bencílico al 0,4 %	0	26	21	17	22	16
		24 horas	63	34	2	45	19
		48 horas	102	66	1	910	37
Ejemplo 5	Alcohol bencílico al 0,1 % / EDTA al 0,005 %	0	26	19	15	34	38
		24 horas	0,3	10	0,3	300	36
		48 horas	2	5	0	370	51

TNTC = Demasiado numerosos para ser contados

C = Crecimiento confluyente

Ejemplo de referencia 2 - Se prepararon formulaciones que contenían agentes antimicrobianos tal y como se muestra en la Tabla 3 a continuación, mediante la adición de soluciones madre de agente antimicrobiano en una concentración apropiada a las emulsiones de clevidipina.

10

Tabla 3

Función	Principio activo	(% p/v)	
		Ejemplo 6	Ejemplo 7
Función	Butirato de clevidipina	0,05	0,05
Principio activo	Aceite de soja	20	20
Fase oleosa	Glicerina	2,25	2,25
Ajustador de la isotonicidad	Edetato disódico	0,005	0,005
Retardante del crecimiento microbiano	Citrato sódico	0,1	0,1
Retardante del crecimiento microbiano	Ascorbato sódico	0	0,1
Antioxidante	Fosfolípidos de yema de huevo purificados	1,2	1,2
Emulsionante	Hidróxido sódico	c.s.	c.s.
Ajustador del pH	Agua para inyección	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
Fase acuosa			

15 Las composiciones descritas anteriormente se evaluaron para determinar el crecimiento microbiano siguiendo el procedimiento descrito previamente. La eficacia del EDTA en combinación con citrato sódico o ascorbato sódico en retardar el crecimiento microbiano durante un periodo de 24 horas se demuestra en la Tabla 4 a continuación. A partir de estos experimentos se puede concluir que la presencia del EDTA en combinación con citrato sódico o ascorbato sódico demostraba una capacidad de retardo microbiano.

20

Tabla 4

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)	Punto de tiempo	EC	SA	PA	CA	AN
Ejemplo 1	Ninguno	0	21	32	7	29	14
		24 horas	TNTC	>300	210	TNTC	19
		48 horas	C	TNTC	C	C	35
Ejemplo 6	EDTA al 0,005 % / Citrato sódico al 0,1 %	0	19	14	9	25	31
		24 horas	2	5	4	55	39
		48 horas	0	3	23	85	34
Ejemplo 7	EDTA al 0,005 % / Ascorbato sódico al 0,1 %	0	25	30	16	29	34
		24 horas	0	25	26	209	37
		48 horas	0	19	42	3 > 300	45

TNTC = demasiado numerosos para ser contados

C = Crecimiento confluyente

**Ejemplo de referencia 3** – Las formulaciones en emulsión de clevidipina se expusieron a luz de alta intensidad (combinación de luz fluorescente blanca fría y UV cercana) en un esfuerzo por demostrar el impacto de la luz sobre la estabilidad química y los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación:

5

Tabla 5

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)	Antioxidante (% p/v)	Degradantes oxidantes por exposición a la luz (1,2 millones de Lux Horas)			
			H324/78	H152/66		
Ejemplo 1	Ninguno	Ninguno	0,2	0,4		
Ejemplo 2	EDTA al 0,005 %	Ninguno	0,2	0,2		
Ejemplo 7	EDTA al 0,005 %	Ascorbato sódico al 0,1 %	< 0,1	No detectado		

Se encontró de modo inesperado que la adición de ácido ascórbico en presencia de EDTA era eficaz en la inhibición de la fotodegradación de la clevidipina en la emulsión, sin contrarrestar la eficacia antimicrobiana del EDTA.

- 10 **Ejemplo de referencia 4** - Se prepararon formulaciones en emulsión de clevidipina con EDTA, solo o en combinación con citrato sódico, mediante la adición de EDTA y/o citrato sódico como parte del proceso de emulsión a fin de confirmar las características antimicrobianas previamente observadas cuando se añadía como una solución a la emulsión preparada. Las formulaciones en emulsión mostradas a continuación se prepararon tal como sigue: la fase oleosa que contenía aceite de soja y fosfolípidos de yema de huevo se mezcló con la fase acuosa que contenía glicerina, edetato disódico, con o sin citrato sódico, y agua a aproximadamente 70 °C para formar una emulsión gruesa. El pH de la emulsión gruesa se ajustó usando hidróxido sódico. Tras el ajuste del pH, la emulsión gruesa se homogeneizó a presión elevada para producir un tamaño de partícula fino y, por tanto, una emulsión estable. La emulsión se vertió en los envases apropiados y se esterilizó en un autoclave.
- 15 20 Estas formulaciones se evaluaron para determinar la inhibición del crecimiento microbiano y los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)		Punto de tiempo	EC	S	A	C	A	N
			0	25	37	27	24	37	
Ejemplo 2	EDTA al 0,005 %		24 horas	1	30	2	75	44	
			48 horas	1	22	1	99	50	
			0	29	42	23	26	35	
Ejemplo 8	EDTA al 0,025 %		24 horas	1	38	1	82	32	
			48 horas	1	26	2	112	30	
			0	29	41	15	29	40	
Ejemplo 9	EDTA al 0,001 %		24 horas	2	42	0	115	39	
			48 horas	1	26	0	133	39	
			0	30	45	7	29	38	
Ejemplo 10	EDTA al 0,0025 % / Citrato sódico al 0,02 %		24 horas	2	32	2	68	37	
			48 horas	1	29	0	85	88	
			0	26	32	29	22	40	
Ejemplo 11	EDTA al 0,001 % / Citrato sódico al 0,02 %		24 horas	1	39	0	64	41	
			48 horas	1	26	7	40	41	

- 25 Los resultados demuestran que las diversas concentraciones de EDTA, bien solo o bien en combinación con citrato sódico, fueron eficaces en retardar el crecimiento microbiano cuando se añadía como parte del proceso de fabricación.
- 30 **Ejemplo 5** - La estabilidad física de las emulsiones con agentes antimicrobianos se evaluó mediante medida del potencial zeta. El potencial zeta, que es una medida de la carga alrededor de las gotitas de aceite, se determinó para evaluar la estabilidad física de la formulación en emulsión que contenía agentes antimicrobianos. Un mayor valor absoluto del potencial zeta da como resultado un aumento de la repulsión electrostática entre las gotitas de aceite y es indicativo de una estabilidad física mejorada. Los resultados demostraron que el valor absoluto del potencial zeta disminuía en presencia del EDTA, solo o en combinación con citrato sódico, lo cual era sorprendente dado que sus concentraciones eran bajas.

- 35 En un intento por mejorar la estabilidad física de las emulsiones, se investigó el uso del ácido oleico, un co-emulsionante. Se fabricó la emulsión de clevidipina con ácido oleico tal y como se muestra en el ejemplo a continuación usando el proceso siguiente: la fase oleosa que contenía aceite de soja, clevidipina, fosfolípidos de yema de huevo y ácido oleico se mezcló con la fase acuosa que contenía glicerina, edetato disódico y agua a aproximadamente 70 °C para formar una emulsión gruesa. El pH de la emulsión gruesa se ajustó usando hidróxido

sódico. Tras el ajuste del pH, la emulsión gruesa se homogeneizó a presión elevada para producir un tamaño de partícula fino y, por tanto, una emulsión estable. La emulsión se vertió en los envases apropiados y se esterilizó en un autoclave.

5

**Tabla 7**

		(% p/v)
Función		Ejemplo 12
Principio activo	Butirato de clevidipina	0,05
Fase oleosa	Aceite de soja	20
Ajustador de la isotonicidad	Glicerina	2,25
Retardante del crecimiento microbiano	Edetato disódico	0,005
Co-emulsionante	Ácido oleico	0,03
Emulsionante	Fosfolípidos de yema de huevo purificados	1,2
Ajustador del pH	Hidróxido sódico	c.s.
Fase acuosa	Agua para inyección	c.s. hasta 100 %

La composición anterior se evaluó para determinar el potencial zeta y la inhibición del crecimiento microbiano.

- 10 La inhibición del crecimiento microbiano por parte del ejemplo 12 se muestra en la Tabla 8 a continuación a las 12, 24, y 30 horas.

**Tabla 8**

Organismo de ensayo	UFC/5 ml			
	0 horas	12 horas	24 horas	30 horas
<i>S. marsacens</i> (SM)	29	32	32	40
<i>Staph. epidermidis</i> (SE)	30	6	5	5

- 15 Los resultados para el potencial zeta se muestran en la Tabla 9 a continuación y demuestran que la inclusión de ácido oleico a una baja concentración mostraba inesperadamente un aumento sustancial del potencial zeta y de la estabilidad física de la emulsión comparado con el de las emulsiones que comprendían EDTA solo o en combinación con citrato sódico.

**Tabla 9**

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)	Co-emulsionante (% p/v)	Potencial zeta (mV)	pH
Ejemplo de referencia 1	Ninguno	Ninguno	-25,6	7,7
Ejemplo de referencia2	EDTA al 0,005 % (Escala Lab)	Ninguno	-24,8	7,7
Ejemplo de referencia 2	EDTA al 0,005 % (Escala piloto)	Ninguno	-17,6	7,7
Ejemplo de referencia 11	EDTA al 0,001 % / SC al 0,02 %	Ninguno	-18,3	7,4
Ejemplo 12	EDTA al 0,005 %	Ácido oleico al 0,03 %	-36,1	8,0

- 20 Además, tal y como se demuestra en la Tabla 10 a continuación, el ácido oleico no influía en la eficacia antimicrobiana de EDTA.

**Tabla 10**

Formulación	Retardante microbiano (% p/v)	Punto de tiempo	EC	SA	PA	CA	AN
Ejemplo 2	EDTA al 0,005 %	0	25	37	27	24	37
		24 horas	1	30	2	75	44
		48 horas	1	22	1	99	50
Ejemplo 12	EDTA al 0,005 % / Ácido oleico al 0,03 %	0	39	32	35	70	50
		24 horas	1	49	49	305	75
		48 horas	0	41	70	395	40

## REIVINDICACIONES

## 1. Una formulación farmacéutica que comprende

- 5       (a) clevidipina, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v,  
      (b) un agente antimicrobiano, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v,  
 10      (c) un lípido, presente en una cantidad de aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 30 % p/v,  
      (d) un emulsionante, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2,0 % p/v,  
      (e) un modificador de la tonicidad, presente en una cantidad de aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 3 % p/v,  
 15      (f) un co-emulsionante, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 2 % p/v, y  
      (g) agua hasta el 100 %;

en la que el agente antimicrobiano es EDTA y en la que el co-emulsionante es un ácido graso de cadena larga.

## 2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación comprende además un 20 antioxidant, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v.

## 3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el lípido se 25 selecciona de entre el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de semilla de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, triglicéridos de cadena media, triacetina, diésteres de propilenglicol, monoglicéridos y una mezcla de dos o más de los mismos.

## 4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el emulsionante se selecciona de entre el grupo que consiste en fosfolípidos de yema de huevo, fosfolípidos de soja, fosfatidilcolinas sintéticas, fosfatidilcolinas purificadas y fosfatidilcolina hidrogenada, y mezclas de dos o más de los 30 mismos.

## 5. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la formulación está contenida en una jeringa precargada estéril.

## 35 6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el antioxidante se selecciona de entre el grupo que consiste en ascorbato sódico, citrato sódico, clorhidrato de cisteína, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, tocoferol y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## 40 7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ácido graso de cadena larga es ácido oleico, ácido esteárico o ácido palmítico.

## 8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el H324/78 está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % o inferior.

## 45 9. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) butirato de clevidipina, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1 % p/v,  
 50      (b) EDTA, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,1 % p/v,  
      (c) aceite de soja, presente en una cantidad de aproximadamente el 4 hasta aproximadamente el 30 % p/v,  
      (d) fosfolípidos de yema de huevo purificados, presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2 % p/v,  
      (e) glicerina, presente en una cantidad de aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 3 % p/v,  
 55      (f) ácido oleico, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 2,0 % p/v, y  
      (g) agua hasta el 100 %.

## 10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la formulación comprende además citrato sódico, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,5 % p/v.

## 60 11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la formulación comprende además ascorbato sódico, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 1,0 % p/v.

## 65 12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,8.

FIG. 1 Ruta de degradación de la clevidipina

