(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 671 749**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/US2012/042940**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13103378**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12823234 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2648520**

(54) Título: **Formulación de premezcla de dexmedetomidina**

(30) Prioridad:

04.01.2012 US 201213343672

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2018

(73) Titular/es:

HOSPIRA, INC. (100.0%)
275 North Field Drive
Lake Forest, IL 60045-2579, US

(72) Inventor/es:

ROYCHOWDHURY, PRIYANKA y
CEDERGREN, ROBERT, A.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 671 749 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de premezcla de dexmedetomidina

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones premezcladas listas para el paciente de dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, que se puedan usar, por ejemplo, en la atención perioperatoria de un paciente o para la sedación.

2. Antecedentes de la invención

El 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil] -1H-imidazol racémico, que se conoce con el nombre de medetomidina, es un agonista del adrenoceptor α_2 selectivo y potente. La medetomidina se ha usado como un agente antihipertensivo y como un agente sedante-analgésico. Se ha observado además que este compuesto también posee efectos ansiolíticos y, por lo tanto, se puede usar en el tratamiento de la ansiedad general, el trastorno de pánico y diversos tipos de síntomas de abstinencia.

El d-enantiómero de medetomidina, cuyo nombre genérico es dexmedetomidina, se describe en la Patente U.S. No. 4,910,214 como un agonista del adrenoceptor α_2 para la sedación/analgesia general y el tratamiento de la hipertensión o la ansiedad. Las Patentes U.S. Nos. 5,344,840 y 5,091,402 analizan la dexmedetomidina en el uso perioperatorio y epidural, respectivamente. Por ejemplo, cuando se usa en el cuidado perioperatorio, la dexmedetomidina puede reducir la cantidad de anestésico necesario para anestesiar a un paciente. Adicionalmente, la Patente U.S. No. 5,304,569 analiza el uso de dexmedetomidina en el tratamiento del glaucoma, y la Patente U.S. No. 5,712,301 analiza el uso de dexmedetomidina para prevenir la neurodegeneración causada por el consumo de etanol. Además, la Patente U.S. No. 6,716,867 divulga procedimientos para sedar a un paciente mientras está en una unidad de cuidados intensivos administrando dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente.

La dexmedetomidina se puede administrar a un paciente en una variedad de formas. Por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 4,544,664 y 4,910,214 describen la administración de dexmedetomidina por vía parenteral, intravenosa y oral. La Patente U.S. No. 4,670,455 divulga la administración intramuscular e intravenosa, mientras que las Patentes U.S. Nos. 5,124,157 y 5,217,718 describen un procedimiento y dispositivo para administrar la dexmedetomidina a través de la piel. Adicionalmente, la Patente U.S. No. 5,712,301 establece que la dexmedetomidina se puede administrar por vía transmucosal.

Hasta la fecha, la dexmedetomidina se ha proporcionado como un concentrado que debe diluirse antes de la administración a un paciente. El requisito de una etapa de dilución en la preparación de la formulación de dexmedetomidina está asociado a costos e inconvenientes adicionales, así como al riesgo de una posible contaminación o sobredosis debido a un error humano. De este modo, una formulación de dexmedetomidina que evite el gasto, inconveniencia, retraso y riesgo de contaminación o sobredosis proporcionaría ventajas significativas sobre las formulaciones concentradas actualmente disponibles.

3. Sumario de la invención

La presente invención reivindicada proporciona un producto que comprende una composición farmacéutica líquida lista para usar para administración parenteral a un sujeto, como se define en la reivindicación 1. La presente invención se refiere por lo tanto a composiciones farmacéuticas premezcladas de dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que están formulados para la administración a un paciente, sin la necesidad de reconstituir o diluir la composición antes de la administración. De este modo, las composiciones se formulan como una composición premezclada que comprende dexmedetomidina.

En ciertas realizaciones, la composición de dexmedetomidina premezclada se dispone dentro del recipiente sellado como un volumen total de aproximadamente 20 ml, 50 ml o 100 ml.

4. Descripción detallada

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que la dexmedetomidina preparada en una formulación premezclada que no requiere reconstitución o dilución antes de la administración a un paciente, permanece estable y activa después de un almacenamiento prolongado. Tales formulaciones premezcladas evitan, por lo tanto, el costo, la inconveniencia y el riesgo de contaminación o sobredosis que se pueden asociar con la reconstitución o dilución de una formulación concentrada de dexmedetomidina antes de la administración a un paciente.

Para mayor claridad y no a modo de limitación, esta descripción detallada se divide en las siguientes subporciones:

(4.1) Definiciones;

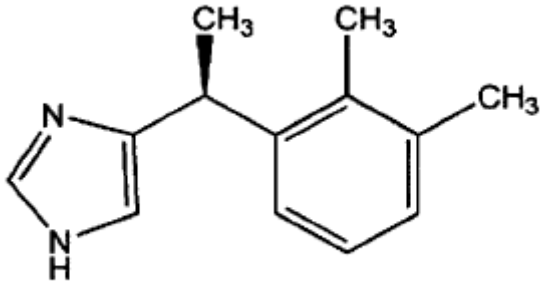
(4.2) Formulaciones farmacéuticas; y

(4.3) Procedimientos para usar composiciones de dexmedetomidina premezcladas.

4.1 Definiciones

Los términos usados en esta especificación generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de esta invención y en el contexto específico en el que se usa cada término. Ciertos términos se discuten a continuación, o en otro lugar en la especificación, para proporcionar una guía adicional al profesional al describir las composiciones y procedimientos de la invención y cómo hacerlos y usarlos.

Según la presente invención, el término "dexmedetomidina" como se usa en este documento se refiere a un estereoisómero dextrorrotario ópticamente activo sustancialmente de pureza de medetomidina, como la base libre o sal farmacéuticamente aceptable. En una realización no limitante, la dexmedetomidina tiene la fórmula (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol. Una sal farmacéuticamente aceptable de dexmedetomidina puede incluir ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Preferiblemente, la sal de dexmedetomidina es dexmedetomidina HCl. En otras realizaciones no limitantes, la dexmedetomidina comprende la estructura representada a continuación en la fórmula I:



Fórmula I

Los términos "premezcla" o "premezcla" como se usa en este documento se refieren a una formulación farmacéutica que no requiere reconstitución o dilución antes de la administración a un paciente. Por ejemplo, a diferencia de las formulaciones no premezcladas de dexmedetomidina, las composiciones premezcladas proporcionadas en este documento son apropiadas para la administración a un paciente sin dilución por, por ejemplo, un clínico, personal de hospital, cuidador, paciente o cualquier otro individuo.

Las composiciones de la presente invención se formulan como composiciones "listas para usar" que se refieren a composiciones premezcladas que son apropiadas para la administración a un paciente sin dilución. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención son "listas para usar" al eliminar las composiciones de un recipiente o contenedor sellado.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden formular como una "dosificación de uso único", que se refiere a una composición premezclada que está dispuesta dentro de un recipiente o contenedor sellado como una dosis por formulación de recipiente o contenedor.

Según la invención, un "sujeto" o "paciente" es un ser humano, un mamífero no humano o un animal no humano. Aunque el sujeto animal es preferiblemente un humano, las composiciones de la invención también tienen aplicación en medicina veterinaria, por ejemplo, para el tratamiento de especies domesticadas tales como caninos, felinos y diversas otras mascotas; especies de animales de granja tales como bovina, equina, ovina, caprina, porcina, etc.; animales salvajes, por ejemplo, en la naturaleza o en un jardín zoológico; y especies de aves, tales como pollos, pavos, codornices, ruiseñores, etc.

El término "purificado" como se usa en este documento se refiere a material que se ha aislado en condiciones que reducen o eliminan la presencia de materiales no relacionados, es decir, contaminantes, que incluyen materiales nativos a partir de los cuales se obtiene el material. Como se usa en este documento, el término "sustancialmente libre" se usa operativamente, en el contexto de la prueba analítica del material. Preferiblemente, el material purificado sustancialmente libre de contaminantes tiene al menos 95 % de pureza; más preferiblemente, al menos 97 % de pureza, y aún más preferiblemente al menos 99 % de pureza. La pureza se puede evaluar, por ejemplo, mediante cromatografía o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica. En una realización específica, purificado significa que el nivel de contaminantes está por debajo de un nivel aceptable para las autoridades reguladoras para la administración segura a un animal humano o no humano.

El término "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en conexión con las composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a entidades y composiciones moleculares que son fisiológicamente tolerables y por lo general

no producen reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerada en la farmacopea U.S. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, agente dispersante o vehículo con el que se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites. Por ejemplo, se pueden emplear agua, soluciones acuosas, soluciones salinas, dextrosa acuosa o soluciones de glicerol como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos apropiados se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por Philip P. Gerbino, 21ª Edición (o ediciones anteriores).

El término "composición farmacéutica" como se usa de acuerdo con la presente invención se refiere a composiciones que se pueden formular de cualquier manera convencional usando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Un portador o excipiente "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o como figura en la Farmacopea U.S. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

El término "dosificación" pretende abarcar una formulación expresada en términos de μg/kg/día, μg/kg/h, mg/kg/día o mg/kg/h. La dosificación es la cantidad de un ingrediente administrado de acuerdo con un régimen de dosificación particular. Una "dosis" es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en una unidad de volumen o masa, por ejemplo, una dosis unitaria absoluta expresada en mg o μg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la formulación, por ejemplo, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v) o masa por masa (m/m). Los dos términos están estrechamente relacionados, ya que una dosificación particular resulta del régimen de administración de una dosis o dosis de la formulación. El significado particular en cualquier caso será evidente a partir del contexto.

Los términos "dosis terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente para producir el efecto deseado.

En algunas realizaciones no limitantes, una "dosis terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para reducir en al menos aproximadamente un 15 %, preferiblemente en al menos un 50 %, más preferiblemente en al menos un 90 %, y más preferiblemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para causar una mejora en una afección clínicamente significativa en el huésped. Estos parámetros dependerán de la gravedad de la afección que se esté tratando, otras acciones, tal como la modificación de la dieta, que se implementen, el peso, la edad y el sexo del sujeto, y otros criterios, que pueden determinarse fácilmente de acuerdo con buena práctica médica estándar por los expertos en la técnica.

En otras realizaciones no limitantes, una respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (por ejemplo, un médico) reconocerá como una respuesta eficaz a la terapia. De este modo, una respuesta terapéutica generalmente será una inducción de un efecto deseado, tal como, por ejemplo, sedación o analgesia.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" como se usa en este documento significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular según lo determine un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, esto es, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un rango de hasta 20 %, preferiblemente hasta 10 %, más preferiblemente hasta 5 %, y más preferiblemente aún hasta 1 % de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor.

4.2 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones de la invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas por mezcla con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones que se describen, pero no se reivindican, las composiciones se proporcionan en una cantidad terapéuticamente eficaz a un animal, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, que necesita tratamiento con el mismo para inducir un efecto sedante, ansiolítico, analgésico o anestésico.

La formulación reivindicada es apropiada para administración parenteral, que incluye, pero no se limita a, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal.

Las formulaciones farmacéuticas apropiadas para uso inyectable, tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal, incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma puede ser estéril y puede ser fluida en la medida en que exista facilidad para inyectarse. Puede ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se puede conservar frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, solución salina, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol, y similares), mezclas apropiadas de los mismos y aceites. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo,

mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. Las prevenciones de la acción de microorganismos pueden ser provocadas por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando la dexmedetomidina en las cantidades requeridas en el solvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de filtración o esterilización terminal. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un portador estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son el secado al vacío y la técnica de liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de la solución filtrada previamente estéril de las mismas.

Preferiblemente, la formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en la formulación son soluciones reguladoras tales como solución reguladora de citrato, solución reguladora de fosfato, solución reguladora de acetato y solución reguladora de bicarbonato; aminoácidos; urea; alcoholes; ácido ascórbico; fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina sérica, colágeno y gelatina; sales tales como EDTA o EGTA, y cloruro de sodio; liposomas; polivinilpirrolidona; azúcares, tales como dextrano, manitol, sorbitol y glicerol; propilenglicol y polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000, PEG-6000); glicerol; glicina; lípidos; conservantes; agentes de suspensión; estabilizantes; y tintes. Como se usa en este documento, el término "estabilizante" se refiere a un compuesto opcionalmente usado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención con el fin de evitar la necesidad de sales de sulfito y aumentar la vida de almacenamiento. Ejemplos no limitantes de estabilizantes incluyen antioxidantes. Los sistemas reguladores para usar con las formulaciones incluyen citrato; soluciones reguladoras de acetato; bicarbonato; y fosfato.

La formulación también puede contener un detergente no iónico. Los detergentes no iónicos preferidos incluyen Polisorbato 20, Polisorbato 80, Triton X-100, Triton X-1 14, Nonidet P-40, Octil α-glucósido, Octil β-glucósido, Brij 35, Pluronic y Tween 20.

La formulación parenteral de la presente invención se esteriliza por esterilización terminal.

La administración de las formulaciones parenterales descritas anteriormente se describe, pero no se reivindican. Esto puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo de la preparación, o se puede administrar por administración intravenosa o intraperitoneal desde un depósito que es externo (por ejemplo, una bolsa intravenosa) o interno (por ejemplo, un implante bioerosionable, un bioartificial u órgano). Véanse, por ejemplo, las Patentes U.S. Nos. 4,407,957 y 5,798,113. Los procedimientos y aparatos de administración intrapulmonar se describen, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 5,654,007, 5,780,014, y 5,814.607. Otros sistemas de administración parenteral útiles incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, administración de bomba, administración de células encapsuladas, administración liposómica, inyección administrada por aguja, inyección sin aguja, nebulizador, aeorosolizador, electroporación y parche transdérmico. Los dispositivos inyectores sin aguja se describen en las Patentes U.S. Nos. 5,879,327; 5,520,639; 5,846,233 y 5,704,911. Cualquiera de las formulaciones descritas en este documento se puede administrar en estos procedimientos.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula a un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2. En otras realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula a un pH entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7. En otras realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula a un pH entre aproximadamente 4,7 y aproximadamente 6,2. En una realización preferida no limitante, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula a un pH entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7,0.

En la presente invención reivindicada, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina mezclada o disuelta en una solución salina de cloruro de sodio. El cloruro de sodio está presente a una concentración de aproximadamente 0,9 por ciento en peso.

En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de la solución salina es un porcentaje en peso/peso de la composición de premezcla. En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de la solución salina es un porcentaje en peso/volumen de la composición de premezcla.

La composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una concentración de aproximadamente 4 μg/ml y cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 0,90 por ciento en peso.

En un ejemplo no limitante, la solución de NaCl al 0,9 % se formula mezclando 9,0 g de NaCl/1000 ml de agua. En ciertas realizaciones, las composiciones de premezcla de la presente invención se formulan añadiendo 0,118 g de

dexmedetomidina HCl más 9,0 g de NaCl en los mismos 1000 ml de agua. La solución puede luego mezclarse con una solución de NaCl al 0,9 % adicional para lograr la concentración requerida de dexmedetomidina, de aproximadamente 4 μg/ml.

La composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención está dispuesta en un recipiente de vidrio que puede mantener la esterilidad de, o evitar la contaminación de, una composición de dexmedetomidina premezclada que está purificada o sustancialmente libre de cualquier contaminante. El recipiente de vidrio es un recipiente sellado.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se dispone en un recipiente de vidrio sellado y se formula como una dosificación de uso único. En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se dispone en un recipiente de vidrio sellado y se formula como una dosificación para uso múltiple.

En ciertas realizaciones no limitantes, el recipiente de vidrio sellado incluye, pero no se limita a, viales de vidrio (por ejemplo, pero no limitando a, viales de vidrio de sílex) o ampollas.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una parte alícuota que tiene un volumen total entre aproximadamente 1 y 500 ml, o entre aproximadamente 1 y 250 ml, o entre aproximadamente 1 y 200 ml, o entre aproximadamente 1 y 150 ml, o entre aproximadamente 1 y 125 ml, o entre aproximadamente 1 y 120 ml, o entre aproximadamente 1 y 110 ml, o entre aproximadamente 1 y 100 ml, o entre aproximadamente 1 y 90 ml, o entre aproximadamente 1 y 80 ml, o entre aproximadamente 1 y 70 ml, o entre aproximadamente 1 y 60 ml, o entre aproximadamente 1 y 50 ml, o entre aproximadamente 1 y 40 ml, o entre aproximadamente 1 y 30 ml, o entre aproximadamente 1 y 20 ml, o entre aproximadamente 1 y 10 ml, o entre aproximadamente 1 y 5 ml.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una parte alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 10 ml, o aproximadamente 15 ml, o aproximadamente 20 ml, o aproximadamente 25 ml, o aproximadamente 30 ml, o aproximadamente 35 ml, o aproximadamente 40 ml, o aproximadamente 45 ml, o aproximadamente 50 ml, o aproximadamente 55 ml, o aproximadamente 60 ml, o aproximadamente 65 ml, o aproximadamente 70 ml, o aproximadamente 75 ml, o aproximadamente 80 ml, o aproximadamente 85 ml, o aproximadamente 90 ml, o aproximadamente 95 ml, o aproximadamente 100 ml, o aproximadamente 105 ml, o aproximadamente 110 ml, o aproximadamente 115 ml, o aproximadamente 120 ml, o aproximadamente 125 ml, o aproximadamente 130 ml, o aproximadamente 135 ml, o aproximadamente 140 ml, o aproximadamente 145 ml, o aproximadamente 150 ml, o aproximadamente 200 ml, o aproximadamente 250 ml, o aproximadamente 500 ml.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una parte alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 20 ml.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una parte alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 50 ml.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una parte alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 100 ml.

4.3 Procedimientos de uso de composiciones de dexmedetomidina premezcladas

Se describen, pero no se reivindican, procedimientos para usar una composición de dexmedetomidina premezclada. En ciertas realizaciones no limitantes, la presente divulgación describe el tratamiento preoperatorio de un paciente para reducir la respuesta del sistema nervioso autónomo a estímulos durante una operación administrando una composición de dexmedetomidina de la invención, como se describe en la Patente U.S. No. 5,344,840. En otras realizaciones no limitantes, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como un sedante. En ciertas realizaciones, la composición se administra preoperatoriamente para potenciar el efecto de un anestésico, en el que la administración de la composición reduce la cantidad de anestésico requerido para lograr un nivel deseado de anestesia. En ciertas realizaciones, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como una premedicación analgésica ansiolítica antes de la operación con o sin la administración de una cantidad de anestésico eficaz para alcanzar un nivel deseado de anestesia local o general. En ciertas realizaciones, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se formulan como una composición farmacéutica para uso en un procedimiento de sedación, analgesia o tratamiento de ansiedad o hipertensión.

En ciertas realizaciones no limitantes, el paciente tratado con la composición de dexmedetomidina premezclada de la invención está intubado. El paciente puede intubarse antes, durante o después de la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada. El paciente puede intubarse mediante la laringoscopia nasotraqueal, endotraqueal, oral directa o mediante rutas de fibra óptica, o mediante traqueotomía, por ejemplo, mientras se trata en una unidad de cuidados intensivos (ICU), que, como se utiliza en este documento, se refiere a cualquier entorno que brinde cuidados intensivos, como se describe, por ejemplo, en la Patente U.S. No. 6,716,867. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden usar para sedar a un paciente en una unidad de cuidados

intensivos que significa calmar al paciente y tratar afecciones que afectan la comodidad del paciente, tales como dolor y ansiedad, en cualquier entorno que proporcione cuidados intensivos.

En otras realizaciones no limitantes, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente como un tratamiento perioperatorio. En ciertas realizaciones, la composición se puede administrar como una premedicación antes de una operación. En ciertas realizaciones, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento perioperatorio de mamíferos para reducir las respuestas del sistema nervioso autónomo a estímulos estresantes durante una operación, por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. No. 5,344,840.

En otras realizaciones no limitantes, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente como una anestesia adjunta. Por ejemplo, la composición se puede administrar con o sin una cantidad de anestésico eficaz para alcanzar un nivel deseado de anestesia local o general, por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. No. 5,344,840. En ciertas realizaciones, la administración de las composiciones de la presente invención reduce la cantidad de anestésico requerido para lograr un nivel deseado de anestesia.

En otras realizaciones no limitantes, el paciente tratado con la composición de dexmedetomidina premezclada está críticamente enfermo. En una realización, el paciente sufre de una o más afecciones médicas. En ciertas realizaciones, la afección médica es un problema pulmonar, un problema cerebral, un problema cardíaco, un problema hepático, un problema renal, un problema en los ojos o los oídos, un problema gastrointestinal o un problema de la piel. Ejemplos no limitantes de problemas pulmonares incluyen el síndrome de dificultad respiratoria, la neumonía, la displasia broncopulmonar, la apnea del prematuro y el neumotórax. Ejemplos no limitantes de problemas cerebrales incluyen hemorragia intraventricular y parálisis cerebral. Ejemplos no limitantes de problemas hepáticos incluyen ictericia. Ejemplos no limitantes de problemas cardíacos incluyen el ductus arterioso permeable. Ejemplos no limitantes de problemas oculares incluyen la retinopatía del prematuro, la miopía y el estrabismo. Ejemplos no limitantes de otras afecciones médicas incluyen la abstinencia de la heroína, la abstinencia de la cocaína, el síndrome de alcoholismo fetal, el estado de HIV positivo y la enfermedad de Tay Sachs.

En una realización, el paciente se ha sometido a cirugía. El paciente puede someterse a cirugía antes, durante o después de la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada. Ejemplos no limitantes de cirugía incluyen bypass cardiopulmonar.

En otras realizaciones no limitantes, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente como un agente ansiolítico o analgésico, por ejemplo, como se describe en las Patentes U.S. Nos. 5,344,840 y 6,716,867. En un ejemplo no limitante, el procedimiento comprende la administración local epidural o intraespinal de la composición de dexmedetomidina premezclada de la invención.

En otras realizaciones no limitantes, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente para reducir la presión intraocular, por ejemplo, en el tratamiento de glaucoma, como se describe en la Patente U.S. No. 5,304,569.

En ciertas realizaciones, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención no incluyen ningún otro ingrediente activo, o agente terapéutico, que no sea dexmedetomidina.

En ciertas realizaciones no limitantes de la presente invención, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar como una sola dosis continua durante un período de tiempo. Por ejemplo, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar por vía intravenosa durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 9 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 11 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 13 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 14 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 16 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 17 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 18 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 19 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 21 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 22 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 23 horas, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas, y administrar a una dosificación entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 4,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 3 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 2,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 2 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 1,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 1 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 0,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 0,25 μg/kg/h.

En otras realizaciones no limitantes de la presente invención, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar como una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento durante un período de tiempo. Por ejemplo, la dosis de carga puede comprender la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada en una primera cantidad de dosificación durante un primer período de tiempo, seguido de la administración de la dosis de mantenimiento en una segunda cantidad de dosificación durante un segundo período de tiempo. La dosis de carga se puede administrar durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 45 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 60 minutos. Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento se puede administrar durante un período de tiempo como el descrito anteriormente para una única dosis continua.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada, cuando se administra como una sola dosis continua, de carga o de mantenimiento, se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 días, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 días, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 36 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada, cuando se administra como una sola dosis continua, de carga o de mantenimiento, se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, o aproximadamente 24 horas a aproximadamente 108 horas, o aproximadamente 24 horas a aproximadamente 96 horas, o aproximadamente 24 horas a aproximadamente 72 horas, o aproximadamente 24 horas a aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas.

Cuando se administra como una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, la dosis de carga y/o la dosis de mantenimiento puede ser una dosis entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 4,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 3 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 2,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 2 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 1,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 1 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 0,5 μg/kg/h, o entre aproximadamente 0,005 μg/kg/h y aproximadamente 0,25 μg/kg/h.

En una realización preferida no limitante, la composición de dexmedetomidina premezclada se administra como una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, en la que la dosis de carga es de aproximadamente 1 μg/kg/h durante un período de aproximadamente 10 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento entre aproximadamente 0,2 μg/kg/h a aproximadamente 1 μg/kg/h, más preferiblemente, entre aproximadamente 0,2 μg/kg/h a aproximadamente 0,7 μg/kg/h.

En otras realizaciones preferidas no limitantes, la composición de dexmedetomidina premezclada se administra como una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, en la que la dosis de carga es de aproximadamente 0,5 μg/kg/h durante un período de aproximadamente 10 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento entre aproximadamente 0,2 μg/kg/h a aproximadamente 1 μg/kg/h, más preferiblemente, entre aproximadamente 0,2 μg/kg/h a aproximadamente 0,7 μg/kg/h.

En ciertas realizaciones no limitantes, la dosis de la composición de dexmedetomidina premezclada administrada como una sola dosis continua, de carga o de mantenimiento, se titula hasta que se consigue un efecto deseado.

En algunos pacientes, la calidad de la sedación lograda mediante la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención puede ser única. En un ejemplo no limitante, un paciente sedado por la composición de dexmedetomidina premezclada es excitable y orientado. El paciente se puede despertar y responder a las preguntas. El paciente es consciente y puede tolerar un tubo endotraqueal. Si se requiere o se desea un nivel más profundo de sedación, se puede administrar un aumento en la dosis de la composición de la invención para transportar al paciente a un nivel más profundo de sedación.

En ciertas realizaciones no limitantes, las composiciones de la invención se pueden administrar a pacientes no ventilados que requieren sedación, ansiolisis, analgesia o estabilidad hemodinámica en una cantidad para lograr un efecto estabilizante sedante, ansiolítico, analgésico o hemodinámico en el paciente.

5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la materia objeto descrita actualmente y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Selección de componentes de empaque para la composición farmacéutica de dexmedetomidina premezclada

Para identificar componentes de empaquetamiento primario apropiados para la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml en NaCl al 0,9 %, se llevaron a cabo estudios de estabilidad en diversas configuraciones que incluyen viales de vidrio, ampollas, recipientes flexibles de plástico (recipientes de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), recipientes de plástico PVC y VisIV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL)), y jeringas Ansyr® (Hospira, Inc., Lake Forest, IL). Se preparó un lote de composición de dexmedetomidina premezclada a la concentración de premezcla de 4 μg/ml, en NaCl al 0,9 %. La solución se cargó en ampollas de 20 ml, viales de vidrio de 50 ml, recipientes flexibles de PVC de 100 ml, recipientes flexibles de elastómero de copoliéster éter CR3 de 100 ml (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), recipientes flexibles de plástico VisIV™ de 50 ml (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), y jeringas Ansyr® de 10 ml (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), y todas las configuraciones se esterilizaron en autoclave. Se determinaron el pH y la potencia (usando el procedimiento de HPLC) de las muestras esterilizadas. La estabilidad de las muestras esterilizadas en autoclave en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) también se evaluó durante un período de 5 meses (Tabla 1).

La potencia se evaluó usando un procedimiento de HPLC. Los valores de potencia después de la esterilización variaron del 73-88 %. Los pH de la solución variaron de 4,7-6,2 luego de un resultado en el procedimiento de 6,0. Las muestras de dos semanas almacenadas en condiciones ambientales se analizaron para determinar el pH, la potencia y las sustancias relacionadas. Los resultados de potencia de dos semanas se consideraron resultados de tiempo cero porque la formulación de 4 μg/ml permanece estable a temperatura ambiente durante más de 2 semanas. La comparación de los resultados de potencia en el tiempo cero en diferentes configuraciones indicó una disminución en la potencia de la composición de dexmedetomidina premezclada en bolsas de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) y bolsas de plástico VisIV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), después de la esterilización (Tabla 1).

La estabilidad de las muestras esterilizadas en autoclave en condiciones aceleradas (40 ºC/75 % de HR) también se evaluó durante un período de 5 meses (Tabla 1). Después de cinco meses bajo condiciones aceleradas, la potencia de la composición de dexmedetomidina premezclada en ampollas y viales de vidrio se mantuvo en aproximadamente 98 % mientras que en la jeringa se encontró que era aproximadamente 90 %. En bolsas de elastómero de copoliéster éter de PVC y CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), después de la pérdida de potencia inicial no se observó ninguna pérdida adicional de potencia durante el período de cinco meses.

Tabla 1: composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml en la estabilidad de la formulación salina normal

	2 semanas/25°C		**1 Mes/40°C**		**2 Meses/40°C**	**3 Meses/40°C**	**5 Meses/40°C**
	Potencia promedio (%)	**pH**	**Potencia promedio (%)**	**pH**	**Potencia promedio (%)**	**Potencia promedio (%)**	**Potencia promedio (%)**
Ampolla	99,0	5,0	99,0	5,6	97,7	98,3	98,7
Vial	98,2	6,7	99,4	6,3	98,0	98,3	98,6
Jeringa	95,0	5,5	94,6	5,7	92,2	89,5	90,8
CR3	80,2	4,7	79,5	4,8	NT	75,3	79,2
PVC	79,9	4,8	81,4	4,6	NT	79,0	76,7
Vis-IV™	95,8	5,9	92,8	5,8	NT	94,0	NT
NT - No probado							

Se investigó la causa de la pérdida de potencia en bolsas de PVC y bolsas de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) durante la esterilización en autoclave. Las pruebas de sustancias relacionadas en la composición de dexmedetomidina premezclada esterilizada en autoclave rellena en bolsas de elastómero de éter de copoliester CR3 y PVC (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) revelaron que la caída de potencia no ocurría debido a la degradación, porque el porcentaje total de impurezas era mucho menor que 20 % (Tabla 2). La pérdida de potencia puede deberse ya sea a la adsorción (restringida a la superficie de la bolsa flexible) y/o a la absorción (no restringida a la superficie) del fármaco en las bolsas flexibles. Para confirmar los fenómenos de absorción/adsorción, las bolsas de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) y las bolsas de PVC que mostraron una pérdida de potencia del 20 % se vaciaron y se enjuagaron con MeOH. El solvente de enjuague se probó para la dexmedetomidina. Casi todo el fármaco se recuperó de bolsas de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), indicando adsorción y solo el 1 % del fármaco se recuperó de bolsas de PVC, lo que indica absorción, ya que el fármaco se disuelve en DEHP.

Los resultados de las sustancias relacionadas indicaron que la composición de dexmedetomidina premezclada en bolsas de plástico VisIV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) tenía altos niveles de impurezas (Tabla 2), más altos que

los niveles observados en ampollas, viales, jeringas, bolsas de PVC y bolsas de elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL).

Tabla 2: Resultados de impurezas para composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml

	2 semanas/25°C Impureza total (%)	**1 Mes/40°C Impureza total (%)**
Ampolla	0,66 %	0,54 %
Vial	0,02 %	NT
Jeringa	0,49 %	1,48 %
CR3	2,61 %	5,88 %
PVC	2,26 %	NT
VisIV™	19,08 %	7,02 %

Ejemplo 2: Desarrollo en ADDVantage® PVC (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) Sistema de Adición

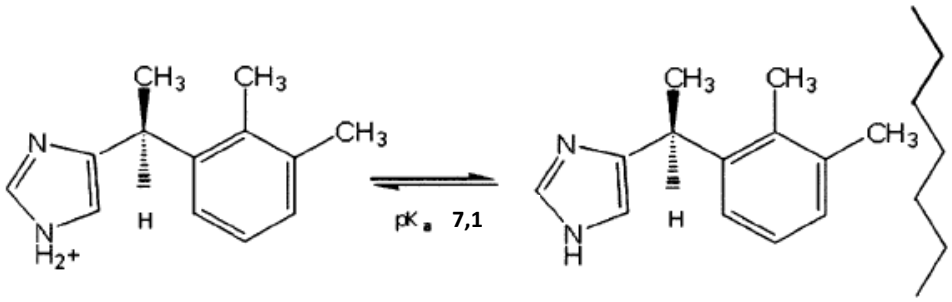
En este estudio, se reforzaron tres bolsas de PVC ADDVantage® de 250 ml (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) con 10 ml de concentrado de dexmedetomidina (100 μg/ml) para obtener una concentración final de 4 μg/ml. Como control, una botella de vidrio se reforzó de la misma manera. Tras la mezcla completa de las muestras, se extrajo una alícuota para el posterior análisis de potencia. Luego, se dejó que la bolsa se asentara en la parte superior de la mesa para diversas pruebas de intervalo. Los resultados mostraron que hay una caída en la potencia después del período de mezcla inicial y una ligera disminución posteriormente (Tabla 3).

Tabla 3: Composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml en bolsa de PVC ADDVantage® (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) Estudio de la mezcla

Tiempo después de la mezcla	**% de pérdida del control***
Inmediatamente	5,3
4 horas	5,6
8 horas	6,0
24 horas	5,5
48 horas	5,8
72 horas	6,0
7 días	6,1
* Promedio de tres bolsas reforzadas en comparación con una botella de vidrio.	

Ejemplo 3: modificación de la formulación de composición de dexmedetomidina premezclada

El pH de la formulación de la composición de dexmedetomidina premezclada puede afectar la adsorción de la molécula de dexmedetomidina. La forma de base libre de dexmedetomidina es más adsorbente. A un pH más bajo ~ 4,0, la mayor parte de la dexmedetomidina está en forma ionizada, lo que minimiza la adsorción y, por lo tanto, la pérdida de potencia. Las formulaciones estandarizadas se probaron para determinar si la pérdida de potencia en bolsas flexibles se puede minimizar.



Se prepararon formulaciones estandarizadas a diferentes pH 3,0, 3,4, 4,0 y 4,5 usando solución reguladora de acetato, citrato, lactato y ascorbato. Ya que el pKa para la dexmedetomidina es aproximadamente 7,1, a este pH la molécula puede protonarse lo suficiente como para retardar la adsorción. Los valores de potencia después del autoclave disminuyeron aproximadamente un 10 % en todos los casos; esto fue una mejora de la disminución del 20 % observada en la formulación no estandarizada en el ejemplo1.

En un segundo estudio, se formularon aditivos con la composición de dexmedetomidina premezclada para evitar la adsorción de la dexmedetomidina al elastómero de copoliéster éter CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL). Se probaron los siguientes aditivos: alcohol etílico, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, PEG 1000, polisorbato 20 y 80, propilenglicol. Las formulaciones preparadas incluyeron aditivos en la composición de dexmedetomidina premezclada tanto estandarizada como no estandarizada. Ambas estrategias de reformulación redujeron la pérdida de potencia.

Se realizó un ensayo de estabilidad de la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml (formulación salina no estandarizada), en viales de vidrio y ampollas almacenadas a 25 °C, después de 9 meses. La potencia se mantuvo relativamente sin cambios desde las mediciones iniciales. Además, la mayor impureza individual detectada en las muestras estaba presente a una concentración de 0.06 %.

EJEMPLO 4: Estabilidad de la composición de dexmedetomidina premezclada

Se examinó la estabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina a condiciones de estrés ácido, básico, oxidativo y fotolítico. Para demostrar la resiliencia de la dexmedetomidina, incluso cuando está presente en niveles extremadamente bajos (niveles de ppm o μg/ml), las soluciones diluidas de dexmedetomidina (aproximadamente 13,3 μg/ml) se sometieron por separado a estrés ácido, básico, oxidativo y fotolítico y luego se diluyó con cloruro de sodio al 0,9 % hasta una concentración nominal final de 4 μg/ml y se analizó mediante HPLC con un detector de matriz de fotodiodos (PDA) para el análisis de pureza pico espectral. Cada muestra fue inyectada por duplicado. Las condiciones de estrés se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de estrés

Condición de estrés	Descripción
Ácido	Se añadieron 5,0 ml de una solución madre de clorhidrato de dexmedetomidina de 40 μg/ml* y 10 ml de ácido clorhídrico 5N a 20 ml de vial de centelleo. El vial se colocó en un horno a 60 °C, durante 8 horas. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
Base	Se añadieron 5,0 ml de una solución madre de clorhidrato de dexmedetomidina 40 μg/ml* y 5 ml de hidróxido de sodio 2N a 20 ml de vial de centelleo. El vial se colocó en un horno a 60 °C, durante 4 horas. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
Térmico	Se añadieron 5,0 ml de una solución de clorhidrato de dexmedetomidina 40 μg/ml* a 20 ml de vial de centelleo. El vial se colocó en un horno a 60 °C, durante 8 horas. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
H_2O_2	Se añadieron 5,0 ml de una solución madre de clorhidrato de dexmedetomidina 40 μg/ml * y 5 ml de peróxido de hidrógeno al 0,3 % a 20 ml de vial de centelleo. El vial se colocó en un horno a 60 °C, durante 8 horas. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
Luz	Se añadieron 5,0 ml de una solución de clorhidrato de dexmedetomidina 40 μg/ml* a 20 ml de vial de centelleo y se colocaron en una unidad de reacción fotoquímica durante 24 horas. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
Control	Se añadieron 5,0 ml de una solución de clorhidrato de dexmedetomidina de 40 μg/ml* a 20 ml de vial de centelleo. El vial no estuvo sometido a ninguna condición de estrés. La solución luego se diluyó con NaCl al 0,9 % a 4 μg/ml.
* La solución madre de dexmedetomidina HCl se preparó en una solución de NaCl al 0,9 %.	

El análisis de pureza pico muestra que bajo todas las condiciones de estrés el pico original era espectralmente de pureza, lo que confirma que el ensayo se realizó en condiciones de especificidad. Véase la tabla 5 para los resultados de potencia.

En condiciones oxidativas, la muestra mostró la mayor cantidad de degradación (12,7 %) en comparación con la muestra de control. Se toman las precauciones apropiadas durante la fabricación y el envasado para prevenir el estrés oxidativo.

Los estudios de estrés térmico indican que la composición de dexmedetomidina premezclada es estable a alta temperatura. También se confirma mediante estudios de estabilidad acelerada, en los que los valores de potencia permanecieron dentro de las especificaciones de vida útil durante un período de 6 meses. Además, la composición de dexmedetomidina premezclada es un producto terminalmente esterilizado. De este modo, se espera que la composición de dexmedetomidina premezclada permanezca estable si se expone a excursiones de temperatura durante el transporte o el almacenamiento.

Tabla 5: Resultados de degradación forzada

Identificación de muestras	**Ensayo**
Muestra de control	98,4 %
Muestra ácida	95,2 %
Muestra base	93,8 %
Muestra de calor	98,4 %
Muestra de oxidación	85,7 %
Muestra de luz	92,0 %

Ejemplo 5: Fabricación de la formulación de composición de dexmedetomidina premezclada

Se puede fabricar una composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml de acuerdo con el siguiente procedimiento: se añade agua para inyección a un tanque de mezclado hasta aproximadamente 110 % del volumen final y se calienta a 80 °C. El burbujeo de nitrógeno en el tanque se inicia y se mantiene durante todo el procedimiento de fabricación. A continuación, el agua para inyección se enfría y se extrae una cantidad suficiente de agua del tanque para dejar aproximadamente el 90 % del volumen final en el tanque de mezcla.

A continuación, se añade dexmedetomidina HCl al tanque y se mezcla durante no menos de 15 minutos. Luego se añade cloruro de sodio y se mezcla. La solución se divide en tamaño de lote. Luego se evalúa una muestra del procedimiento para determinar el pH y la potencia. La protección de nitrógeno se mantiene.

Filtrado de la composición de dexmedetomidina

La solución de dexmedetomidina se filtra antes de rellenar un recipiente utilizable por un médico. Para los lotes de 20 ml, la solución se filtra a través de Pall Nylon 66, membrana de filtro de 0,45 μm con un prefiltro. Para lotes de 50 y 100 ml, la solución se filtra a través de Nylon 66, membrana de filtro de 0,22 μm con un filtro previo. Se realizó un estudio de compatibilidad de filtro usando filtro Pall Nylon 66 de 0,45 μm. Se determinó que los filtros tenían poco o ningún impacto sobre el producto de composición de dexmedetomidina premezclado después de 52 horas de recirculación. La exposición prolongada de estos materiales de filtro no produjo cambios de potencia o pH significativos en el producto del fármaco (véase la tabla 6). Además, no hubo cambios en el punto de burbuja para los filtros antes y después de la exposición.

Tabla 6: Prueba de compatibilidad del filtro

Probado por tiempo de prueba	Filtro Pall Nylon 66 (Pall Corp., Port Washington, NY)	
	Potencia (%)	pH
Tanque de prefiltración (0 h)	99,8	6,30
Muestra de retención del filtro estático de 5 minutos	97,3	6,01
Tanque de una hora	99,4	6,17
Tanque de seis horas	99,1	6,18
Tanque de ocho horas	99,2	6,23
Tanque de 25 horas	98,9	6,24
Tanque de 52 horas	99,3	6,17

Protección de nitrógeno durante el llenado

La línea de transferencia desde la fabricación de la solución hasta el llenado opcionalmente se purga con gas nitrógeno filtrado antes del llenado. El equipo de llenado, incluidas todas las líneas, se purga con nitrógeno antes de comenzar a llenar el producto. Se mantiene una atmósfera de gas nitrógeno filtrado en el espacio de cabeza de la botella de compensación. Después del llenado, el espacio de cabeza del recipiente se gasifica con nitrógeno para alcanzar no más del 5 % de oxígeno en el espacio de cabeza.

Tiempo de retención

Los siguientes límites de tiempo se aplicarán a la fabricación del producto farmacológico sujeto:

Tiempo total de filtración y llenado: NMT (no más de) 16 horas

Tiempo total de fabricación (desde la composición hasta el final del llenado): NMT 24 horas

Esterilización

La composición de dexmedetomidina premezclada se esteriliza terminalmente. Los viales llenos con la composición se esterilizan en autoclave con una exposición de 15 - 30 minutos a 121 - 124 °C.

Sistema de cierre del recipiente

La composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml se puede fabricar en tres configuraciones: 20 ml de relleno en vial de 20 ml, 50 ml de relleno en vial de 50 ml y 100 ml de relleno en vial de 100 ml. Los ejemplos de componentes de embalaje para las configuraciones de 20 ml, 50 ml y 100 ml se enumeran en las tablas 7, 8 y 9 a continuación.

Tabla 7: Sistema de cierre del envase para composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml, 20 ml

Materiales de embalaje primario
Kimble USP Tipo I, vial de vidrio de tubo transparente, tratado con azufre, 20 mm, 20 ml (Kimble Chase, Vineland, NJ)
West 4432/50 cierre de caucho gris recubierto con teflón 2 (Tapón), 20 mm (West Pharmaceutical Services, Inc.)
Seal, Flip-Off®, tapones de elastómero (azul o gris), 20 mm (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)

Tabla 8: Sistema de cierre del envase para composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml, 50 ml

Materiales de embalaje primario
Gerresheimer USP Tipo I, vial de vidrio (Botella), tratado con azufre, 28 mm, 50 ml (Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
Helvolet FM 259/0 cierre de caucho gris con recubrimiento de fluoropolímero OmniflexPlus® (tapón), 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ)
Sello de aluminio, ensamblaje de sobre montaje, 3 piezas, 28 mm

Tabla 9: Sistema de cierre del envase para composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml, 100 ml

Materiales de embalaje primario
Gerresheimer USP Tipo I, botella de vidrio, tratada con azufre, 100 ml (Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
Helvolet FM 259/0 cierre de caucho gris con recubrimiento de fluoropolímero OmniflexPlus® (tapón), 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ)
Sello de aluminio, ensamblaje de sobre sello, 3 piezas, 28 mm

Fórmula de lote

Los ejemplos de la fórmula de lote cualitativa y cuantitativa para un lote de registro y un lote comercial para una composición de dexmedetomidina (clorhidrato de dexmedetomidina) premezclada de 4 μg/ml para una presentación de 20, 50 y 100 ml se presentan en las tablas 10 y 11 a continuación. .

Tabla 10: Fórmula de lote para composición de clorhidrato de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml, 20 ml

Componentes	Estabilidad del registro del tamaño del lote:	Tamaño comercial máximo del lote:
Dexmedetomidina HCl	2,832 mg	25,96 mg
Cloruro de Sodio	5,4 g	49,5 g
Agua para inyección USP	c.s. a 600 litros	c.s. a 5500 Litros
Nitrógeno NF[3]	A.R.	A.R.
c.s. = Cantidad suficiente A.R. = Según sea necesario		

Factorizado al 100 % en base.

El rango de pH final del producto final es 4,5 - 7,0.

El nitrógeno se usa para desplazar aire durante la fabricación (esto es, para cubrir la formulación y llenar el espacio de cabeza del vial).

Tabla 11: Fórmula de lote para composición de clorhidrato de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml, 50 & 100 ml

Componentes	Estabilidad del registro del tamaño del lote:	Tamaño comercial máximo del lote:
Dexmedetomidina HCl	4,72 mg	33,04 mg
Cloruro de Sodio	9 g	63 g
Agua para inyección USP	c.s. a 1000 litros	c.s. a 7000 Litros
Nitrógeno NF[3]	A.R.	A.R.
c.s. = Cantidad suficiente A.R. = Según sea necesario		

Factorizado al 100 % base.

El intervalo de pH final del producto farmacológico terminado es 4,5 - 7,0.

El nitrógeno se usa para desplazar aire durante la fabricación (esto es, para cubrir la formulación y llenar el espacio de cabeza del vial).

Especificación del procedimiento

Ejemplos de controles del procedimiento durante el procedimiento de fabricación para la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 μg/ml se presentan en la tabla 12.

Tabla 12: Especificación del procedimiento

Unidad de operación	**Prueba/control del procedimiento**	**Procedimientos o procedimientos**	**Límite del procedimiento**
Preparación de la solución (Composición)	pH	USP <791>	4,5 – 7,0
	Ensayo	HPLC	94 - 106 %
Proceso de llenado	control peso/volumen	Realice los controles de peso/volumen de llenado por SOP	Cumple con los requisitos

Un ejemplo de los límites del producto final para las pruebas físicas, químicas y biológicas de 4 μg/ml de composición de dexmedetomidina premezclada se enumeran en la tabla 13.

Tabla 13 Especificaciones de composición de dexmedetomidina premezclada

Prueba	**Criterios de aceptación**
Claridad	La solución es clara. La solución no contiene una o más partículas visibles tras atenta inspección
Ensayo	90,0 % - 110,0 % (9,00 mg/ml – 1,10 mg/ml)
Color	incoloro
pH	4,5 – 7,0
Volumen	Declaración de la etiqueta — Rango de aceptación 20 ml — 20,5 - 22,5 ml 50 ml — 50,0 - 54,5 ml 100 ml — 102,0 - 108,0 ml
Pureza óptica	NMT 1,0 %
Sustancias relacionadas: A. Individual B. Total	 A. NMT 0,5 % B. NMT 1,0 %
Cloruro de Sodio	90,0 % - 110,0 % (8,1 mg/ml – 9,9 mg/ml)
Materia particulada	NMT 25/ml ^{3} 10 mm NMT 3/ml ^{3} 25 mm
Esterilidad	Cumple con los requisitos de USP
Endotoxina bacteriana	NMT 0,08 EU/ml

EJEMPLO 6: Selección de tapón para viales de vidrio

El objetivo fue tener tres presentaciones de inyección de premezcla de Precedex® (clorhidrato de dexmedetomidina, Hospira, Inc., Lake Forest, IL) 4 ug/ml: 20 ml, 50 ml y 100 ml. La inyección de concentrado de Precedex® 100 μg/ml se comercializa actualmente en un vial de vidrio de 2 ml con un tapón de elastómero recubierto de teflón West 4416 (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA). Se evaluaron los tapones de infusión no recubiertos. Se investigaron los tapones de caucho Helvoet 5330 de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ), los tapones de caucho EDPM (EPSI, Franksville, WI) y los tapones de elastómero West 4432 (West Pharmaceutical Services, Inc.). Durante la prueba de viabilidad, se observaron pérdidas de potencia y extraíbles del tapón. El rendimiento de los tapones recubiertos se comparó con el de los tapones no recubiertos (West 4432 y Helvoet 5330) mediante la realización de estudios de viabilidad sobre los tapones de elastómero West 4588/40 FluroTec® (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA). Los resultados mostraron un claro beneficio al usar un tapón recubierto frente al tapón no recubierto. La potencia se mantuvo estable con el tapón recubierto. De este modo, para inyección Precedex®, se planificó implementar tapones recubiertos con el fin de imitar el producto actual y evitar cualquier adsorción de fármacos.

Se evaluaron los tapones de caucho revestidos con fluoropolímero Helmnet FM 259/0 OmniflexPlus® (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ). La prueba de compatibilidad química fue favorable; en el autoclave no se observó cambio en la potencia o pH y no se detectó una cantidad significativa de impurezas. Se examinó el tapón recubierto OmniflexPlus® de Helvoet para determinar las características de auto sellado del tapón cuando se lo penetra varias veces con una aguja hipodérmica. Esta es una prueba de ingreso de tinte. La nueva combinación de tapón/vial/3 sobres de sello, pasó esta prueba. El tapón recubierto Helvoet OmniflexPlus® pasó la prueba de presión de Rocky Mount al criterio de 544 kPa requerido. Estos tapones, viales y sobres de sello también fueron evaluados

por Tech Ops para pruebas funcionales para confirmar que los tapones se pueden perforar sin ser empujados al vial. Todas las pruebas indicaron que los tapones son aceptables para su uso.

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad de viabilidad preparando un lote de inyección de Precedex® 4 μg/ml y llenando en viales de 50 ml con los tapones Helvoet OmniflexPlus® seguido de tratamiento en autoclave. Las muestras se almacenaron en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de humedad relativa, invertidas) y de larga duración (25 ºC/60 % de humedad relativa). Las pruebas iniciales no mostraron pérdida de potencia, ni cambios en el pH, ni prácticamente ninguna impureza que se pueda medir. La prueba de estabilidad de 1 mes de muestras almacenadas invertidas a 40 °C mostró una ligera caída en la potencia (2 %). Esta tendencia en la disminución de la potencia continuó a los 2 meses en condiciones aceleradas con un 2 % más de caída en la potencia. Después de 3 meses en condiciones aceleradas, los valores de potencia permanecen sin cambios en comparación con los de 2 meses, lo que indica que los valores de potencia se han estabilizado. Se observó una tendencia similar en la caída de la potencia durante los primeros tres meses de almacenamiento para las condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C/60 % de humedad relativa), pero el porcentaje de caída fue menor. El porcentaje total de disminución en la potencia durante tres meses en condiciones a largo plazo fue del 1,1 %. Las pruebas de estabilidad a 4 y 5 meses para las muestras almacenadas en condiciones aceleradas y de largo plazo confirmaron que los valores de potencia casi se habían estabilizado, con una pequeña caída en los valores de potencia. Durante el ensayo de impurezas de 1 mes, se observaron numerosos picos de impurezas pequeños que totalizaban más del 0,5 % del pico del fármaco. Se preparó un lote de placebo para confirmar si los picos están relacionados con el tapón o el fármaco. Los resultados indicaron que las impurezas estaban relacionadas con el tapón.

Los viales de plástico también se evaluaron para la inyección de premezcla Precedex® 4 mcg/ml. Se utilizaron dos tipos de viales de plástico: resina CZ y viales de polipropileno. El tapón de elastómero de 20 mm recubierto con teflón West 4432 (West Pharmaceutical Services, Inc.) se usó para ambos viales de plástico. Se determinó el pH, la potencia y las impurezas de la inyección de Precedex® 4 mcg/ml en viales de plástico y se almacenaron en condiciones aceleradas durante un período de 3 meses. Se observó una tendencia similar en la caída de potencia. Se encontró que el % total de impurezas aumentaba durante un período de 3 meses tanto para los viales de resina CZ como para los viales de polipropileno, pero el % total de impurezas de los viales de resina CZ era menor que el de los viales de polipropileno. Se encontró que los viales de resina CZ eran mejores en comparación con los viales de polipropileno en términos de disminución de la potencia e impurezas totales.

Como el fármaco está presente a una concentración tan baja, 4 μg/ml, incluso niveles de impurezas en ppb tendrían una contribución significativa hacia el límite de impureza. Además, el procedimiento de sustancias relacionadas con Precedex® se desarrolló para detectar impurezas orgánicas a niveles de ppb. Este procedimiento requiere la detección a una baja longitud de onda de 210 nm no discriminativa y un alto volumen de inyección de 500 μl, lo que lo hace altamente sensible para detectar cualquier impureza orgánica, incluidos los tapones que se pueden extraer.

Extraíbles

Tapones de elastómero recubiertos de teflón West 4432/50 (West Pharmaceutical Services, Inc.)

El tapón de elastómero recubierto de Teflón 2 West 4432/50, 20 mm, se usa para inyección Precedex® 4 μg/ml, presentación de 20 ml. Los tapones han sido calificados para su uso en función de los resultados de pruebas biológicas, fisicoquímicas y otras caracterizaciones compendiales. Las pruebas de sustancias relacionadas de inyección Precedex® no han mostrado picos no identificados que superen la especificación de NMT 0.2 %, lo que sugiere que los extraíbles no son un problema para la inyección Precedex® en este sistema de cierre de recipientes.

Tapones de caucho recubiertos con fluoropolímero Helvoet FM 259/0 Omniflex® (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ)

Los tapones de caucho grises de bromobutilo de 28 mm recubiertos de fluoropolímero Helvoet Omniflex® FM259/0 (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) (listo para usar) se utilizan para inyección Precedex® 4 μg/ml, presentaciones 50 y 100 ml. Los tapones han sido calificados para su uso en función de los resultados de pruebas biológicas, fisicoquímicas y de caracterización compendiales realizadas

Durante el análisis de sustancias relacionadas de los lotes expuestos de prueba de inyección de Precedex® 4 μg/ml se observaron picos de impurezas no identificados en cromatogramas de muestras de presentación de 50 y 100 ml. Durante la investigación de la fuente de componentes químicos responsables de los "picos de impurezas no identificados", se descubrió que estos picos también aparecían en cromatogramas de formulación de placebo de NaCl al 0,9 % en viales de 50 ml con tapones de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ), pero estaban ausentes en aquellos con una formulación de placebo de NaCl al 0,9 % en ampollas de vidrio. Además, se observaron picos idénticos en los cromatogramas de la solución de extracto de tapones de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) analizada mediante el procedimiento de sustancias relacionadas con Precedex®. El extracto se preparó esterilizando en autoclave (121 ºC, durante 60 minutos) 30 tapones en 300 ml de agua purificada, produciendo un extracto de 2 cm^2 de área de superficie de tapón por ml de agua. Los resultados de estos estudios de investigación confirmaron que los "picos de impurezas no identificados" observados en tiempos de retención relativa específicos no estaban relacionados con dexmedetomidina HCl, sino que eran extraíbles de tapones de caucho Helvoetusados en el sistema de recipiente/cierre. Se esperaba que los extraíbles de tapones se detectarían en tales límites bajos de detección, esto

es, niveles de ppb, ya que se usó un procedimiento altamente sensible de sustancias relacionadas con LC - UV de 210 nm para un producto altamente potente de concentración muy baja (4 μg/ml).

Se determinó que los constituyentes químicos responsables de los picos en tiempos de retención relativa específicos eran extraíbles de tapones de caucho Helvoet FM259/O de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ), parte del sistema de cierre de recipientes para inyección Precedex® 50 y 100 ml. Además, no se encontraron picos en estos tiempos de retención relativos específicos en cromatogramas de muestras de degradación forzada de dexmedetomidina HCl o ampollas rellenas con inyección Precedex®. De este modo, en el cálculo de la única sustancia relacionada más grande y de las sustancias relacionadas totales, se excluyen los picos en intervalos de tiempo de retención relativa: 0,71-0,80, 1,10-1,30, 1,50-1,80.

En un esfuerzo por cuantificar los niveles más elevados de extraíbles individuales y extraíbles individuales observados, se usó dexmedetomidina HCl como un estándar sustituto para todos los extraíbles de tapones. Desde entonces, el tapón de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) extraíbles responsables de los picos en el perfil de sustancias relacionadas con Precedex® no pudo ser identificado. A través de 6 meses de pruebas de estabilidad, se observó el mayor porcentaje de extraíbles en las muestras de estabilidad Precedex® almacenadas a 30 °C/65 % de humedad relativa durante 3 meses. Se encontró que la mayor área de % de pico individual extraíble era 0,95 % o 38 ppb y el área total de pico extraíble, calculada al añadir el % de área de pico de todos los picos en el RRT de 0,71 - 0,80, 1,10 - 1,30, 1,55 - 1,80, se encontró que era 2,7 % o 108 ppb.

Los tapones de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) aprobaron las pruebas de "cierres elastoméricos para inyecciones". Según la documentación técnica de Helvoet, se determinó que la cantidad total de extraíbles era de 0,8 mg/100 ml u 8 ppm para una superficie total de 100 cm^2. El área superficial de un tapón Helvoet de 28 mm es aproximadamente de 6,45 cm^2, la cantidad total aceptable de extraíble para cada tapón de caucho Helvoet FM259/O de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) en promedio sería de 0,05 mg/100 ml o 500 ppb. Además, según USP, el contenido orgánico total de agua purificada no debe exceder de 0,5 mg/L o 500 ppb. Los niveles más altos de extractables observados en inyección Precedex® son al menos 5 veces más bajos que los niveles aceptables de extraíbles en agua purificada y niveles aceptables de extraíbles en los tapones Helvoet calificados.

Se realizaron la "prueba de citotoxicidad in vitro" de USP y la prueba intracutánea y la prueba de inyección sistémica de USP en extractos de tapón Helvoet. Los resultados muestran que los tapones cumplen con los requisitos de estas pruebas, lo que confirma la seguridad de los tapones y cualquier extraíble relacionado con el tapón. Se repitió la “Prueba de citotoxicidad in vitro” para los tapones Helvoet de 28 mm que se utilizaron en el lote expuesto para demostrar la seguridad de los tapones. El extracto de tapón se preparó esterilizando en autoclave los tapones a 121 °C, durante 1 hora en NaCl al 0,9 % produciendo un extracto de 2 cm^2 de área de superficie de tapón por ml de agua. Esta condición de extracción imita de cerca las condiciones de fabricación de inyección de Precedex® y también cumple con los requisitos de extracción de la prueba de "prueba de citotoxicidad in vitro" de USP. La inyección de Precedex® está formulada en NaCl al 0,9 % y el producto final, esto es, inyección Precedex® en el cierre del recipiente, se esteriliza en autoclave a 121 °C, durante 20 - 40 minutos. Además, al investigar la fuente de "picos de impurezas no identificados" se prepararon extractos acuosos de tapón de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) mediante autoclave de los tapones a 121 °C, durante una hora y luego se probaron por el procedimiento de sustancias relacionadas Precedex®. Los resultados demostraron que los componentes químicos responsables de los picos también estaban presentes en los extractos acuosos de tapón de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ). Los tapones pasaron la prueba USP 87 que indica que los extraíbles del tapón no son citotóxicos. Según Helvoet Pharma, los tapones de caucho recubiertos con fluoropolímero Helvoet FM259/O Omniflex® (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ) se han usado para otros productos comercializados, y no se han informado casos de problemas de toxicidad debido a los extraíbles del tapón.

<u>Identificación de extraíbles</u>

Se realizaron esfuerzos diligentes para caracterizar e identificar los extraíbles. El informe de extraíbles de Helvoet enumera una serie de posibles compuestos extraíbles. De la lista de Helvoet, se seleccionaron las más probables de ser responsables de los picos observados en los cromatogramas de Precedex®:

- BHT
- Irganox-1076
- Irganox-1010
- Ácido esteárico
- Ácido palmítico
- Azufre

Se obtuvieron muestras de estos compuestos, y se prepararon soluciones y se inyectaron en un HPLC usando el procedimiento de sustancias relacionadas de Precedex®. Ninguno de estos compuestos coincidió con el tiempo de retención relativo de los picos extraíbles del tapón en los cromatogramas de muestra Precedex®. En general, las

sustancias enumeradas anteriormente son demasiado hidrófobas (se retienen demasiado tiempo en la columna C18 con la fase móvil isocrática que se utiliza para el procedimiento, solución reguladora de fosfato acuoso al 40 %, pH 7,0/metanol al 60 %).

Como estos picos también se observaron en los cromatogramas de la solución de extracto de del tapón de caucho Helvoet FM259/O (Helvoet Pharma, Datwyler EE.UU., Pennsauken, NJ), se preparó primero una solución de extracto de tapón concentrado mediante autoclave de una gran cantidad de tapones en agua purificada, y luego concentrar el extracto por extracción líquido-líquido en diclorometano y luego por rotovapor y volver a suspender el residuo en un pequeño volumen de metanol/agua. El análisis de LCUV de este extracto concentrado de tapón muestra los mismos picos de interés que se observaron en el cromatograma Precedex®, pero a niveles mucho más altos (aproximadamente 100 veces el tamaño máximo). Esta solución de extracto concentrado se analizó a continuación mediante LC-MS usando el instrumento Waters Q-TOF con la fuente de electroaspersión en modo de ion positivo y se observó al menos uno de los picos de interés en el cromatograma TIC de espectrometría de masas; se ha obtenido el espectro de masas del pico y parece tener lo que podría ser el pico del ion molecular en m/z 158; el análisis de masa exacto de este pico y su patrón de picos de isótopos predice algunas fórmulas empíricas. Los compuestos con esta fórmula empírica y uso conocido en la industria del caucho fueron probados, pero sin éxito.

Se prepararon extractos de solventes de los tapones y se analizaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. El análisis reveló la presencia de dos oligómeros de caucho de bajo peso molecular informados anteriormente por Helvoet. Estos oligómeros no están disponibles comercialmente para confirmación de identificación; sin embargo, su carácter hidrófobo hace que sea poco probable que eluyan cerca de la dexmedetomidina en el procedimiento de HPLC de sustancias relacionadas.

Se aisló una muestra extraíble pura combinando múltiples fracciones recogidas de separaciones de HPLC repetidas de un extracto de tapón. Los intentos de obtener un espectro de masa EI+ mediante espectrometría de masas de sonda directa y cromatografía de gases espectrometría de masas no tuvieron éxito, lo que sugiere que el extraíble de tapón es no volátil y posiblemente térmicamente lábil.

La muestra extraíble pura se analizó mediante IR y análisis elemental. Ambas técnicas sugieren que el extraíble solo contiene carbono, oxígeno e hidrógeno. No se observó ninguna indicación de nitrógeno, azufre o cualquier otro heteroátomo.

Los aditivos químicos que realizan una variedad de funciones, incluyendo plastificantes, rellenos, etc. son la fuente más importante de entidades químicas observadas como extraíbles. Hay varias razones que hacen que identificar los extraíbles sea desafiante y, a veces, imposible. Cada categoría de aditivo funcional contiene representantes de varias estructuras moleculares. Por ejemplo, considerar la categoría de antidegradantes, subcategoría de antioxidantes, que incluye aminas aromáticas, fenoles estéricamente impedidos, fosfitos, fosfonitos y tioéteres. Para complicar aún más la imagen, los aditivos químicos a menudo no son compuestos puros sino mezclas de estructuras relacionadas. Por ejemplo, "Ácido abiético", que es un relleno químico orgánico usado en ciertos tipos de caucho, en realidad es una mezcla compleja de entidades químicas, todas las cuales podrían aparecer como extraíbles/lixiviables. Los aditivos químicos también pueden reaccionar y degradarse dentro de la matriz de caucho/polímero durante o después del procedimiento de composición. Como ejemplo de esto, considerar el fósforo trivalente, o antioxidante de fosfato, un nombre comercial común para el cual es Irgafos 168. Este compuesto reacciona con, y por lo tanto destruye, agentes oxidantes, tales como hidroperóxidos, para formar las correspondientes especies de fósforo pentavalente, o fosfato.

Además de lo anterior, también se debe tener en cuenta al analizar los elementos extraíbles/lixiviables:

- Monómeros y oligómeros de alto peso molecular derivados de reacciones de polimerización incompletas.

- Residuos superficiales, tales como aceites pesados y agentes desengrasantes en la superficie de recipientes y frascos metálicos.

- Aditivos químicos en las superficies de maquinaria de fabricación de componentes de cierre de recipientes, tales como agentes de desmoldeo, agentes antiestáticos y antideslizantes, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un producto que comprende una composición farmacéutica líquida lista para usar para administración parenteral a un sujeto, comprendiendo la composición de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una concentración de aproximadamente 4 μg/ml y cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 0,90 por ciento en peso,

pudiendo obtenerse el producto mediante: la eliminación y el sellado de la composición dentro de un recipiente de vidrio, y la esterilización terminal de la composición mediante autoclave,

en el que la composición farmacéutica líquida lista para usar se puede administrar a un sujeto sin dilución.

2. El producto según la reivindicación 1, en el que la composición se formula como un volumen total seleccionado del grupo que consiste en 20 ml, 50 ml y 100 ml.

3. El producto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la dexmedetomidina se formula como una sal de clorhidrato.

4. El uso de un producto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para lograr estabilidad para la composición farmacéutica líquida de manera que la potencia de la composición de dexmedetomidina premezclada en una ampolla o vial de vidrio permanezca en aproximadamente 98 % cuando se almacena en el recipiente de vidrio por hasta cinco meses a una temperatura de 40 °C y 75 % de humedad relativa.