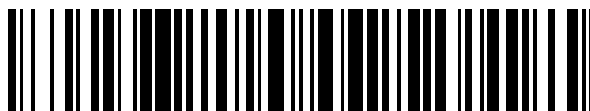


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 814**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2012** **PCT/US2012/057652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013** **WO13055528**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012** **E 12840033 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2766014**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento de pacientes pediátricos usando dexmedetomidina**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547626 P
04.01.2012 US 201213343693
14.05.2012 US 201213471403

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARCIA DE ROCHA, MARCELO;
WISEMANDLE, WAYNE;
STALKER, DENNIS, J. y
KOO, EDWARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 685 814 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

Procedimientos de tratamiento de pacientes pediátricos usando dexmedetomidina

Campo de la invención

- 5 La materia objeto actualmente desvelada se refiere a proporcionar medios basados en dexmedetomidina sedantes y/o analgésicos seguros y eficaces para pacientes pediátricos.

Antecedentes de la invención

La sedación es un componente importante del cuidado para pacientes pediátricos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) no solamente por su bien estar fisiológico, sino por la seguridad del paciente y la seguridad de los cuidadores.

- 10 Las benzodiacepinas y los opioides, tales como fentanilo o morfina, se administran frecuentemente para proporcionar sedación y analgesia en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP). Se ha demostrado que el propofol provoca alteraciones metabólicas graves que amenazan la vida en niños incluyendo fallo circulatorio y no está indicado en la población pediátrica para sedación continua de cuidados intensivos. (Véase Propofol Injectable Emulsion [package insert]. Lake Forest IL: Hospira, Inc.: 2008). Con administración prolongada de benzodiacepinas y opioides, puede desarrollarse tolerancia y dependencia física. La sedación de midazolam en algunos pacientes
15 pediátricos provoca sobre sedación alternada con poca sedación y agitación paradójica (véase Midazolam hydrochloride [Package Insert]. Lake Forest, IL: Hospira, Inc.: 2005).

- 20 Los informes recientes de apoptosis y anormalidades del neurodesarrollo en modelos animales neonatales y de niños de fármacos agonistas del ácido gamma-amino butírico (GABA) han aumentado la preocupación de sedar neonatos y niños con benzodiacepinas (Véase Young y col. Brit J Pharma 2005; 146:189-197; y Sander y col. Brit J Anaesth 2008; 101 (5):597-609). La administración concomitante de opioides complica además el manejo del paciente pediátrico debido a la depresión respiratoria. Por lo tanto, hay una necesidad sin cumplir significativa de sedación y analgesia seguras y eficaces en pacientes pediátricos.

- 25 La dexmedetomidina (Precedex®) es un agonista alfa-2 adrenérgico altamente selectivo con efectos sedantes, analgésicos y ansiolíticos significativos. La dexmedetomidina está actualmente aprobada por la FDA para la sedación de pacientes adultos inicialmente intubados y mecánicamente ventilados en un ajuste de cuidado intensivo y también está aprobada para la sedación de pacientes adultos no intubados como un componente de cuidado de anestesia monitorizado durante procedimientos quirúrgicos o diagnósticos. La dexmedetomidina es el único sedante aprobado en los Estados Unidos para la administración como una infusión continua en pacientes de UCI no
30 intubados porque no afecta significativamente a la conducción respiratoria.

La sedación con dexmedetomidina para pacientes adultos en la UCI se ha estudiado ampliamente. Cuando se usa en combinación con opioides o benzodiacepinas, la dexmedetomidina a menudo permite una reducción en las dosis de los otros agentes, reduciendo el riesgo de depresión respiratoria.

Sumario de la invención

- 35 La presente invención reivindicada proporciona dexmedetomidina para su uso en la sedación o la analgesia en un paciente pediátrico en necesidad de las mismas, en la que el paciente pediátrico tiene de 20 semanas de edad gestacional a 44 semanas de edad gestacional; en la que la administración de la dexmedetomidina comprende una primera dosis de carga administrada durante un periodo de tiempo de 10 a 20 minutos antes de una segunda dosis de mantenimiento, en la que la dosis de carga es 0,4 µg/kg o menos; en la que la segunda dosis de mantenimiento
40 la dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua al paciente pediátrico a una concentración de entre 0,005 µg/kg/hora a 0,25 µg/kg/hora; y en la que la dexmedetomidina se administra como una infusión continua durante un periodo de tiempo de menos de 36 horas.

La dexmedetomidina se administra adecuadamente en una cantidad eficaz para reducir la incidencia del daño neurológico.

- 45 En una realización particular, el paciente pediátrico es un neonato prematuro.

En ciertas realizaciones, el paciente pediátrico se intuba antes de, durante o después de la administración de la dexmedetomidina. En una realización, el paciente pediátrico está críticamente enfermo.

- 50 En realizaciones particulares, el daño neurológico es la degeneración celular o la neuroapoptosis. En una realización, el daño neurológico ocurre en una capa de la lámina de la corteza seleccionada del grupo que consiste en la capa I y la capa II.

En ciertas realizaciones, la dexmedetomidina se administra antes de la cirugía. En realizaciones particulares, la dexmedetomidina se administra después de la cirugía. En una realización específica, la dexmedetomidina se administra después de derivación cardiopulmonar.

En realizaciones particulares, la administración de dexmedetomidina reduce una necesidad de medicación de rescate. En una realización, la medicación de rescate es un sedante. En una realización específica, la medicación de rescate es un analgésico.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 representa microfotografías representativas de tinción TUNEL de la corteza frontal de monos neonatales a magnificación 5X y 10X.
La Figura 2 representa microfotografías representativas de tinción de caspasa 3 activada de la corteza frontal de monos neonatales a magnificación 5X y 10X.
10 La Figura 3 representa microfotografías representativas de tinción de caspasa 3 activada de la corteza frontal de monos neonatales a magnificación 20X.
La Figura 4 representa microfotografías representativas de la tinción de plata de la corteza frontal de monos neonatales a magnificación 20X.
La Figura 5 representa gráficos lineales de concentraciones de dexmedetomidina en plasma frente al tiempo desde el inicio de la infusión de la dosis de carga para cada grupo de tratamiento para los grupos de tratamiento en los estudios del Ejemplo 1.
15 La Figura 6 representa gráficos lineales de concentraciones de dexmedetomidina frente al tiempo desde el final de la infusión de mantenimiento se muestran para cada grupo de tratamiento para los grupos de tratamiento en los estudios del Ejemplo 1.
La Figura 7 representa un gráfico de dispersión semilogarítmica de concentraciones en plasma de dexmedetomidina normalizadas a dosis frente al tiempo desde el final de la infusión de mantenimiento para los estudios del Ejemplo 1.
20

Descripción detallada de la invención

- La presente invención se dirige a dexmedetomidina para su uso en procedimientos de sedación o analgesia en un paciente pediátrico en necesidad de los mismos que comprende la administración de dexmedetomidina al paciente, como se define en la reivindicación 1. La dexmedetomidina se administra adecuadamente en una cantidad eficaz para reducir la incidencia del daño neurológico.
25

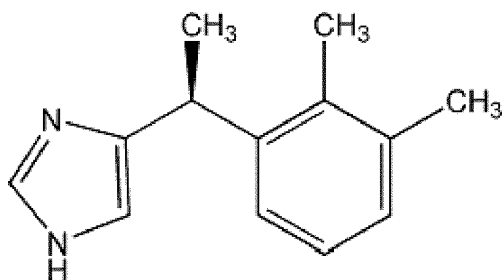
Para claridad y no a modo de limitación, esta descripción detallada se divide en las siguientes sub-porciones:

- 1 Definiciones;
2 Formulaciones farmacéuticas;
30 3 Poblaciones de pacientes; y
4 Procedimientos de tratamiento.

1 Definiciones

- Los términos usados en la presente memoria descriptiva tendrán generalmente sus significados habituales en la técnica, dentro del contexto de la presente invención y en el contexto específico donde se usa cada término. Ciertos términos se analizan a continuación, o en cualquier lugar en la memoria descriptiva, para proporcionar guía adicional al practicante al describir la invención y cómo fabricarlos y usarlos.
35

- De acuerdo con la presente invención, el término "dexmedetomidina" como se usa en el presente documento se refiere a un estereoisómero dextrorotativo sustancialmente puro ópticamente activo de la medetomidina, como la base libre o la 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 glucólico, 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 metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido salicílico. Preferentemente, la sal de dexmedetomidina es HCl de dexmedetomidina. En otras realizaciones no limitantes, la dexmedetomidina comprende la estructura representada a continuación en la Fórmula I:
40
45



Fórmula I

La expresión “composición farmacéutica” como se usa de acuerdo con la presente invención se refiere a composiciones que pueden formularse de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Un vehículo o excipiente “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado, o como se lista en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos y, más particularmente, en humanos.

El término “dosificación” pretende abarcar una formulación expresada en términos de $\mu\text{g/kg/hora}$, $\mu\text{g/kg/día}$, mg/kg/día o mg/kg/hora . La dosificación es la cantidad de un ingrediente administrada de acuerdo con un régimen de dosificación particular. Una “dosis” es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en un volumen o masa unitarios, por ejemplo, una dosis de unidad absoluta expresada en mg 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 varias dosis de la formulación. El significado particular en cualquier caso será evidente a partir del contexto.

Las expresiones “dosis terapéuticamente eficaz”, “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a la cantidad suficiente para producir el efecto deseado. En algunas realizaciones no limitantes, una “dosis terapéuticamente eficaz” significa una cantidad suficiente para reducir al menos aproximadamente un 15 %, preferentemente en al menos aproximadamente un 50 %, más preferentemente en al menos aproximadamente un 90 % y lo más preferentemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, la función y la respuesta del hospedador. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar una mejora en una afección clínicamente significativa en el hospedador. Estos parámetros dependerán de la gravedad de la afección a tratarse, otras acciones, tales como la modificación de la dieta, que se implementan, el peso, la edad y el sexo del sujeto y otros criterios, que pueden determinarse fácilmente de acuerdo con la buena práctica médica convencional por aquellos expertos en la materia. 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 esta manera, una respuesta terapéutica será generalmente una inducción de un efecto deseado, tal como, por ejemplo, sedación o analgesia.

Las expresiones “unidad de cuidados intensivos” o “UCI” como se usan en el presente documento se refieren a cualquier ajuste que proporcione cuidado intensivo.

La expresión “edad gestacional” como se usa en el presente documento se calcula como el tiempo transcurrido desde el primer día del último periodo menstrual. Si el embarazo se logró usando tecnología de reproducción asistida, la edad gestacional se calcula añadiendo dos semanas a la edad gestacional como se calcula anteriormente.

La expresión “paciente pediátrico” como se usa en el presente documento significa un paciente humano que tiene 17 años o más joven. En la presente invención reivindicada el paciente pediátrico tiene de 20 semanas de edad gestacional a 44 semanas de edad gestacional. En una realización, el paciente pediátrico ha salido de la matriz justo antes de la administración de dexmedetomidina.

En ciertas realizaciones, el “paciente pediátrico” es un neonato prematuro. Como se usa en el presente documento, la expresión “neonato prematuro” se refiere a un niño que ha nacido antes de 37 semanas desde el inicio del último periodo menstrual. Si el embarazo se logró usando tecnología de reproducción asistida, un niño es un neonato prematuro si el niño se calcula añadiendo dos semanas a la edad como se calcula anteriormente.

En ciertas realizaciones, el paciente pediátrico tiene una edad gestacional de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 40 semanas o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 38 semanas, o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 36 semanas, o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 34 semanas, o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 30 semanas, o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 28 semanas, o entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

En ciertas realizaciones, el paciente pediátrico tiene una edad gestacional de entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 44 semanas, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 42 semanas, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 40 semanas, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 38 semanas.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “daño neurológico” se refiere a diversos tipos de deterioro neurocognitivo, psicocognitivo y/o neuromotor o motor, o combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, la expresión “una reducción en la incidencia de” se refiere a una reducción en la gravedad de, una reducción en el número de, una prevención de, o un retraso en el desarrollo de una o más incidencias de la misma, o una combinación de los mismos.
- 10 El término “aproximadamente” significa dentro un intervalo de error aceptable para el valor particular como se determina por un experto en la materia, que dependerá en parte de cuánto es el valor medido o determinado, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, por la práctica en la técnica. De forma alternativa, “aproximadamente” puede significar un intervalo de hasta el 20 %, preferentemente hasta el 10 %, más preferentemente hasta el 5 % y más preferentemente todavía hasta el 1 % de un valor dado. De forma alternativa, particularmente con respecto a los
- 15 sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y más preferentemente dentro de 2 veces, de un valor.

2 Composiciones farmacéuticas

- 20 Las composiciones farmacéuticas de dexmedetomidina adecuadas para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o de dispersión. La forma puede ser estéril y puede ser fluida. Puede ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y puede preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Alternativamente, la dexmedetomidina puede estar en forma de polvo estéril para reconstitución con un vehículo adecuado antes de su
- 25 uso. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de dosis unitaria, en ampollas u otros recipientes de dosis unitaria, o en recipientes multi-dosis. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) solamente requiriendo la adición de vehículo estéril líquido, por ejemplo, agua para inyecciones inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos o comprimidos.
- 30 En algunas realizaciones no limitantes, la composición de dexmedetomidina se formula como un líquido. En ciertas realizaciones no limitantes, la composición líquida de dexmedetomidina comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una concentración de entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 100 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 50 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 25 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y
- 35 aproximadamente 15 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 10 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 7 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 5 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 4 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 3 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y
- 40 aproximadamente 2 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 1 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 0,5 µg/ml, o entre aproximadamente 0,005 µg/ml y aproximadamente 0,05 µg/ml.

En ciertas realizaciones no limitantes, la composición líquida de dexmedetomidina comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una concentración de aproximadamente 0,5 µg/ml, o aproximadamente 1,0 µg/ml, o aproximadamente 2,0 µg/ml, o aproximadamente 4,0 µg/ml.

- 45 En una realización, la composición de dexmedetomidina es una formulación premezclada que no requiere reconstitución o dilución antes de la administración a un paciente, como se desvela en la Solicitud de EE.UU. N.º 13/343.672, enviada el 4 de enero, 2012, titulada “Dexmedetomidine Premix Formulation”.

- Los excipientes que son adecuados para la composición de dexmedetomidina incluyen conservantes, agentes de suspensión, estabilizantes, tintes, tampones, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. Como se usa en el presente documento, el término “estabilizante” se refiere a un compuesto opcionalmente usado en las composiciones farmacéuticas para evitar la necesidad de sales de sulfito y
- 50 aumentar la vida útil. Los ejemplos no limitantes de estabilizantes incluyen antioxidantes.

- La composición farmacéutica puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión. Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agua, solución salina, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites y mezclas adecuadas de los mismos.
- 55

La formulación parenteral puede esterilizarse. Los ejemplos no limitantes de técnicas de esterilización incluyen filtración a través de un filtro de retención de bacterias, esterilización terminal, incorporación de agentes

esterilizantes, irradiación, calentamiento, secado al vacío y secado por congelación.

3 Poblaciones de pacientes

La materia objeto actualmente desvelada comprende administrar dexmedetomidina a un paciente pediátrico. En ciertas realizaciones, el paciente pediátrico está intubado. El paciente pediátrico puede intubarse antes de, durante o después de la administración de la dexmedetomidina. El paciente pediátrico puede intubarse por laringoscopia nasotraqueal, endotraqueal, oral directa o por rutas de fibra óptica o a través de traqueotomía.

En realizaciones particulares, el paciente está críticamente enfermo. En una realización, el paciente pediátrico padece una o más afecciones médicas. En ciertas realizaciones, la afección médica es un trastorno pulmonar, un trastorno cerebral, un trastorno cardíaco, un trastorno hepático, un trastorno renal, un trastorno ocular o de la oreja, un trastorno gastrointestinal o un trastorno de la piel. Los ejemplos no limitantes de trastornos pulmonares incluyen síndrome de distrés respiratorio, neumonía, displasia broncopulmonar, apnea de prematuridad y neumotórax. Los ejemplos no limitantes de trastornos cerebrales incluyen hemorragia intraventricular y parálisis cerebral. Los ejemplos no limitantes de trastornos hepáticos incluyen ictericia. Los ejemplos no limitantes de trastornos cardíacos incluyen isquemia cardíaca y ductus arterioso permeable. Los ejemplos no limitantes de trastornos oculares o de las orejas incluyen retinopatía de prematuridad, miopía y estrabismo. Los ejemplos no limitantes de otras afecciones médicas incluyen retirada de heroína, retirada de cocaína, síndrome de alcohol fetal, estado VIH positivo y enfermedad de Tay Sachs.

En una realización, el paciente se ha sometido a cirugía. El paciente puede someterse a cirugía antes de, durante y/o después de la administración de dexmedetomidina. En ciertas realizaciones, la dexmedetomidina se administra antes de la cirugía. En una realización, la dexmedetomidina se administra antes de la cirugía para el fin de reducir una incidencia de daño neurológico. En algunas realizaciones, la dexmedetomidina se administra antes de y durante la cirugía. En realizaciones particulares, la dexmedetomidina se administra antes de y después de la cirugía. En ciertas realizaciones, la dexmedetomidina se administra durante y después de la cirugía. En realizaciones particulares, la dexmedetomidina se administra antes de, durante y después de la cirugía.

Cirugía se refiere a cualquier procedimiento o manipulación manual o de operación para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, lesión o deformidad. La cirugía puede realizarse por un doctor, un cirujano o un dentista, generalmente en un hospital u otra instalación del cuidado de la salud. Los pacientes pediátricos que se someten a cirugía pueden hospitalizarse o estar en un ambulatorio, por ejemplo, cirugía ambulatoria. La cirugía puede ser conservativa (por ejemplo cirugía para conservar o retirar con mínimo riesgo, órganos, tejidos o extremidades enfermos o lesionados) o radical (por ejemplo, cirugía diseñada para extirpar todas las áreas de enfermedad localmente extensiva y las zonas adyacentes de drenaje linfático).

Los ejemplos no limitantes de cirugía incluyen cirugías realizadas en el sistema cardiovascular, incluyendo el corazón y los vasos sanguíneos; cirugías realizadas en el sistema del músculo esquelético, incluyendo los huesos y los músculos; cirugías realizadas en el sistema respiratorio, incluyendo la tráquea y los pulmones; cirugías realizadas en el sistema tegumentario, incluyendo la piel y las uñas; cirugías realizadas en el mediastino y el diafragma; cirugías realizadas en el sistema digestivo, incluyendo el esófago, el estómago, la vesícula biliar y los intestinos; cirugías realizadas en el sistema urinario, incluyendo los riñones y la vejiga; cirugías realizadas en el sistema genital masculino; cirugías realizadas en el sistema genital femenino; cirugías realizadas en el sistema endocrino, incluyendo la glándula pituitaria, las glándulas adrenales y la glándula tiroides endocrina; cirugías realizadas en el sistema nervioso, incluyendo el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos; cirugías realizadas en el ojo y los anexos oculares; y cirugías realizadas en el sistema auditivo.

Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema cardiovascular incluyen la reparación de defectos cardíacos congénitos después del nacimiento y cirugía de trasplante de corazón. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema del músculo esquelético incluyen reparación de fracturas, cirugía de escoliosis y alargamiento de tendones. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema respiratorio incluyen trasplantes de pulmón, toracotomía y cirugía de neumotórax. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema tegumentario incluyen tratamiento de quemaduras e injerto de piel. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el mediastino y el diafragma incluyen el tratamiento de hernia diafragmática congénita y la retirada de quistes mediastinales y tumores. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema digestivo incluyen resección intestinal y tratamiento de estenosis pilórica. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema urinario pueden incluir trasplantes de riñón y el tratamiento de los divertículos de la vejiga. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el tracto genital masculino pueden incluir el tratamiento de testículos sin descender. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema genital femenino pueden incluir cistectomía de ovarios. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema endocrino pueden incluir el tratamiento de hiperparatiroidismo. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema nervioso pueden incluir laminectomía y corpus callosotomía. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el ojo pueden incluir cirugía de estrabismo. Los ejemplos no limitantes de cirugías realizadas en el sistema auditivo incluyen implantación coclear. Los ejemplos adicionales no limitantes de cirugía incluyen amigdalectomía, labio leporino y reparación del paladar, tratamiento de linfagioma, reparación de fístula traqueoesofágica, cirugía de neuroblastoma y tratamiento de atresia esofágica. En una realización, el paciente se ha sometido a derivación cardiopulmonar.

4 Procedimientos de tratamiento

Como se indica anteriormente, la invención se dirige a dexmedetomidina para su uso en procedimientos de sedación o analgesia en un paciente pediátrico que comprende la administración de dexmedetomidina al paciente, como se define en la reivindicación 1. La dexmedetomidina se administra adecuadamente en una cantidad eficaz para reducir la incidencia del daño neurológico.

En la invención reivindicada la administración de dexmedetomidina comprende una primera dosis de carga antes de una segunda dosis de mantenimiento. En la segunda dosis de mantenimiento la dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua. La dosis de carga puede administrarse a través de cualquier vía adecuada, incluyendo las vías parenteral, intravenosa y oral.

Los ejemplos no limitantes de vías parenterales de administración incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o intratecal. La administración parenteral puede ser por inyecciones periódicas de un bolo de la preparación, o pueden administrarse por administración intravenosa o intraperitoneal a partir de un reservorio que es externo (por ejemplo, una bolsa intravenosa) o interno (por ejemplo, un implante bioerosionable, un órgano bioartificial). Véase, por ejemplo, las Pat. de EE.UU. N.º 4.407.957 y 5.798.113. Los procedimientos y aparatos de administración intrapulmonar se describen, por ejemplo, en las Pat. de EE.UU. N.º 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 bombas, administración de células encapsuladas, administración liposómica, inyección administrada por aguja, inyección sin aguja, nebulizador, aerosolizador, electroporación y parche transdérmico. Los dispositivos inyectoros sin aguja se describen en las Pat. de EE.UU. N.º 5.879.327; 5.520.639; 5.846.233 y 5.704.911.

La dosis de mantenimiento se administra intravenosamente. Con respecto a esto, la dosis de mantenimiento de dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua a un paciente pediátrico a una concentración de entre 0,005 µg/kg/h y 0,25 µg/kg/h. En realizaciones particulares, la dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua a un paciente pediátrico a una concentración de aproximadamente 0,01 µg/kg/h, o aproximadamente 0,025 µg/kg/h, o aproximadamente 0,05 µg/kg/h o aproximadamente 0,1 µg/kg/h o aproximadamente 0,2 µg/kg/h.

En realizaciones particulares, la dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua durante un periodo de tiempo de 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. En realizaciones no limitantes preferidas, la dexmedetomidina se administra como una dosis continua durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, la dexmedetomidina se administra como una dosis continua durante un periodo de tiempo de aproximadamente 6 horas, o aproximadamente 7 horas, o aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 10 horas, o aproximadamente 11 horas, o aproximadamente 12 horas, o aproximadamente 13 horas, o aproximadamente 14 horas, o aproximadamente 15 horas, o aproximadamente 16 horas, o aproximadamente 17 horas, o aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 19 horas, o aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 21 horas, o aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas.

En la invención reivindicada, la administración de dexmedetomidina comprende una primera dosis de carga administrada antes de una segunda dosis de mantenimiento. La dosis de carga es 0,4 µg/kg o menos.

En realizaciones particulares, la dosis de carga es aproximadamente 0,01 µg/kg, o aproximadamente 0,025 µg/kg, o aproximadamente 0,05 µg/kg, o aproximadamente 0,1 µg/kg, o aproximadamente 0,2 µg/kg, o aproximadamente 0,25 µg/kg, o aproximadamente 0,3 µg/kg o aproximadamente 0,35 µg/kg.

En ciertas realizaciones, la dosis de carga está por debajo de aproximadamente 0,35 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,3 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,25 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,2 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,15 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,1 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,05 µg/kg, o por debajo de aproximadamente 0,01 µg/kg.

En la invención reivindicada, la dosis de carga se administra durante un periodo de tiempo de 10 a 20 minutos. En realizaciones particulares, la dosis de carga se administra durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos, o aproximadamente 7,5 minutos, o aproximadamente 10 minutos, o aproximadamente 12,5 minutos, o aproximadamente 15 minutos.

- 5 En la invención reivindicada, la dexmedetomidina se administra como una infusión continua durante un periodo de tiempo de menos de 36 horas. En ciertas realizaciones no limitantes, la dexmedetomidina, cuando se administra como una dosis continua o de mantenimiento, se administra durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. En realizaciones particulares no limitantes, la dexmedetomidina se administra como una infusión continua durante menos de
- 10 aproximadamente 24 horas, o menos de aproximadamente 18 horas, o menos de aproximadamente 12 horas, o menos de aproximadamente 6 horas, o menos de aproximadamente 3 horas, o menos de aproximadamente 1 hora, o menos de aproximadamente 30 minutos.

- 15 En ciertas realizaciones, el procedimiento reduce la cantidad de medicación de rescate requerida. En una realización, la medicación de rescate es un sedante distinto de dexmedetomidina. En realizaciones particulares, el procedimiento actualmente desvelado reduce la cantidad de medicación de rescate sedante requerida entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 100 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 75 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 50 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 25 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 15 %.

- 20 En realizaciones particulares, la medicación de rescate sedante es una benzodiacepina. Los ejemplos no limitantes de benzodiacepinas incluyen clonazepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, triazolam, temazepam, clordiazepóxido y alprazolam. En realizaciones particulares, el sedante es un barbiturato. Los ejemplos no limitantes de barbituratos incluyen amobarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital. Otros ejemplos de sedantes incluyen hidrato de cloral, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, y zopiclona.

- 25 En ciertas realizaciones, la medicación de rescate es un analgésico. En ciertas realizaciones, el procedimiento reduce la cantidad de medicación de rescate analgésica requerida. En realizaciones particulares, el procedimiento actualmente desvelado reduce la cantidad de medicación de rescate analgésica requerida entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 100 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 75 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 50 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 25 %, o entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 15 %.

- 30 En una realización, el analgésico es un opioide. Los ejemplos no limitantes de opioides incluyen codeína, oxycodona, hidrocodona, fentanilo, morfina, buprenorfina, hidromorfona, metadona, tramadol, meperidina, oximorfona y pentazocina. En ciertas realizaciones, el analgésico es un agonista del N-metil-D-aspartato (NDMA). Los ejemplos no limitantes de NDMA incluyen ketamina, óxido nítrico y xenón. Otros ejemplos de analgésicos incluyen clonidina, desflurano, isoflurano y sevoflurano. La medicación de rescate puede administrarse a través de administración
- 35 perioral, parenteral, transnasal (por ejemplo, un polvo), rectal (por ejemplo, como un supositorio) o tópica.

- En una realización, el procedimiento actualmente desvelado reduce la incidencia de daño neurológico. En realizaciones particulares, el procedimiento actualmente desvelado reduce la incidencia de daño neurológico en una o más regiones del cerebro. Los ejemplos no limitantes de regiones cerebrales en las que se reduce la incidencia del
- 40 daño neurológico incluyen la corteza cerebral, los ganglios basales, el bulbo olfatorio, el hipotálamo, el tálamo, el epitálamo, el cerebro medio, el puente, el cerebelo y la médula. Las causas del daño neurológico incluyen la administración de un agente sedante o analgésico. En realizaciones particulares, el daño neurológico es degeneración celular o apoptosis neuronal. Como se usa en el presente documento, la expresión “degeneración celular” se refiere a muerte celular como un resultado de un estímulo, traumatismo, una composición farmacéutica o un proceso patológico. Como se usa en el presente documento, la expresión “neuroapoptosis” o “apoptosis neuronal” se refiere a muerte de células neuronales asociada a la muerte celular programada. En realizaciones
- 45 particulares, los procedimientos reducen la incidencia de la neuroapoptosis.

- Los ejemplos no limitantes de células en las que puede reducirse la incidencia del daño incluyen neuronas y células de la glía. Los ejemplos no limitantes de neuronas en las que puede reducirse la incidencia del daño incluyen células de Renshaw, células de Purkinje, células del cesto del hipocampo, células del cesto del cerebelo, células del cesto de la corteza, interneuronas de la corteza, interneuronas del cerebelo, células piramidales, células granulares, células del cuerno anterior y motoneuronas. Los ejemplos no limitantes de células de la glía en las que puede
- 50 reducirse la incidencia del daño incluyen neurolemonocitos, células satélite, microglía, oligodendroglía y astroglía.

En ciertas realizaciones, el daño neurológico incluye contracción celular, aglomeración de la cromatina con marginación, formación de cuerpos apoptóticos encerrados en membrana y necrosis neuronal de Ash.

- 55 En una realización, la administración de dexmedetomidina reduce la incidencia de daño neurológico en una capa de la lámina de la corteza. En ciertas realizaciones, la reducción ocurre en una o más de las capas I-IV de la lámina de la corteza. En una realización, la reducción en el daño neurológico ocurre en una capa I de la lámina de la corteza. En realizaciones particulares, la reducción en el daño neurológico ocurre en la una capa II de la lámina de la corteza.

En ciertas realizaciones, la reducción ocurre tanto en la capa I como la II de la lámina de la corteza.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la materia objeto actualmente desvelada y no deben considerarse limitando el ámbito de la invención de ninguna manera. El ámbito de la invención se define por las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Estudio de dexmedetomidina en neonatos

Estudio inicial de 30 pacientes

Un estudio de 30 sujetos, abierto, multicentro, de seguridad, efectividad y farmacocinética de la dexmedetomidina se llevó a cabo en neonatos con edad de ≥ 28 semanas a ≤ 44 semanas de edad gestacional quienes requirieron sedación en un ajuste de cuidado intensivo durante un mínimo de 6 horas. El presente estudio investigó la efectividad, la farmacocinética y la seguridad de la dexmedetomidina de forma segura a tres niveles de dosis en neonatos, con edades de ≥ 28 semanas a ≤ 44 semanas de edad gestacional, administrada como una dosis de carga seguido de infusión continua durante un mínimo de 6 horas y hasta 24 horas en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN), la unidad de cuidados intensivos cardíacos (UCIC) o la UCIP. La edad gestacional (en semanas) se calculó como el tiempo transcurrido entre el primer día del último periodo menstrual y el día de la inscripción. Si se logró el embarazo usando tecnología de reproducción asistida, la edad gestacional se calculó añadiendo dos semanas a la edad gestacional como se calcula anteriormente.

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron neonatos prematuros inicialmente intubados y mecánicamente ventilados de ≥ 28 semanas a ≤ 36 semanas de edad gestacional y neonatos maduros nacidos a ≥ 36 semanas a ≤ 44 semanas de edad gestacional. Los primeros se asignaron al Grupo 1 y los últimos se asignaron al Grupo II. Los sujetos pesaron más de 1.000 g en el momento de la inscripción.

El sistema cardiovascular en recién nacidos tiene características que podrían impactar negativamente el uso de dexmedetomidina en esta población. A diferencia de bebés más mayores, niños y adultos, el miocardio recién nacido no es capaz de aumentar la contractilidad para aumentar el ritmo cardíaco en respuesta a demandas metabólicas. En su lugar, los neonatos son altamente dependientes de su HR para aumentar el rendimiento cardíaco. Como resultado, la bradicardia, un efecto conocido de la dexmedetomidina, podría disminuir el rendimiento cardíaco en neonatos. Por esta razón, las dosis seleccionadas para el estudio en esta población fueron intencionalmente más bajas que aquellas típicamente usadas para la sedación de pacientes pediátricos más mayores. Las dosis menores se esperaron mitigar un efecto adverso de la bradicardia, mientras que la inmadurez de la barrera hematoencefálica en esta población podría facilitar las propiedades sedantes de la dexmedetomidina debido a su alta solubilidad de los lípidos y las concentraciones potencialmente más altas de fluido cerebroespinal; por lo tanto, la dosis más baja, 0,05 $\mu\text{g/kg}$ de dosis de carga durante 10 o 20 minutos seguido de 0,05 $\mu\text{g/kg h}$ de dosis de mantenimiento, se esperó que efectuara alguna sedación en sujetos mecánicamente ventilados en este grupo de edad. La dosis más alta, 0,2 $\mu\text{g/kg}$ de dosis de carga seguido de 0,2 $\mu\text{g/kg h}$, no se esperó que provocara bradicardia.

Cada sujeto recibió una dosis de carga de dexmedetomidina durante 10 o 20 minutos seguido de la dosis de mantenimiento por infusión continua apropiada de dexmedetomidina durante un mínimo de 6 pero no más de 24 horas. Los niveles de dosis administrados a cada sujeto se dan en la Tabla 1 a continuación. Los sujetos se asignaron secuencialmente a los niveles de dosis.

Tabla 1. Niveles de dosis para cada grupo de edad

Nivel de dosis	Grupo de tratamiento		Dosis de carga $\mu\text{g/kg}$	Velocidad de infusión continua $\mu\text{g/kg/h}$
	Grupo I de edad ≥ 28 semanas a < 36 semanas de edad gestacional (n)	Grupo II de edad ≥ 36 semanas a < 44 semanas de edad gestacional (n)		
1	6	8	0,05	0,05
2	0	8	0,1	0,1
3	0	8	0,2	0,2

La dexmedetomidina administrada fue una inyección de HCl de dexmedetomidina Precedex® fabricada por Hospira, Inc. La inyección de clorhidrato (HCl) de dexmedetomidina (100 $\mu\text{g/ml}$, base) se suministró por Hospira para los sitios de investigación para infusión. La medicación de estudio se preparó (diluyó) en la farmacia del sitio. Las dosis de carga de dexmedetomidina se diluyeron en cloruro sódico al 0,9 % o dextrosa al 5 % en agua a una de las siguientes concentraciones: solución de 4 $\mu\text{g/ml}$, solución de 2 $\mu\text{g/ml}$, solución de 1 $\mu\text{g/ml}$ o solución de 0,5 $\mu\text{g/ml}$. La dexmedetomidina se infundió usando un dispositivo de infusión controlada. Para asegurar la infusión adecuada, no se administró directamente la dexmedetomidina en la arteria pulmonar.

La dexmedetomidina se administró como una infusión en dos fases. Se administró una infusión de dexmedetomidina de dosis de carga de 10 o 20 minutos seguida de una infusión de dexmedetomidina de dosis de mantenimiento fija continua durante un mínimo de 6 y hasta 24 horas postoperatorio. La dexmedetomidina para infusión de mantenimiento se diluyó a la misma concentración que para la dosis de carga de dexmedetomidina. La dexmedetomidina tanto para la infusión de carga como de mantenimiento se administró en el sitio de inserción del catéter IV para evitar el enrojecimiento del fármaco. La dexmedetomidina se administró a través de una línea IV designada para la dexmedetomidina.

Las dosificaciones de sedación se calcularon usando el peso más recientemente medido del sujeto antes del comienzo de la dexmedetomidina. No fueron necesarios ajustes de dosis para las fluctuaciones de peso del día a día debido a que la duración de la dexmedetomidina abarcó un máximo de 24 horas.

La exposición a dexmedetomidina se resume por la edad gestacional en la Tabla 2 (dosis de carga), Tabla 3 (dosis de mantenimiento) y Tabla 4 (dosis total/tiempo; tiempo de exposición <6 horas, < 12 horas, <24 horas, >0 - <6 horas, ≥6 - <12 horas, ≥12 - <24 horas y ≥24 horas). La exposición media a dexmedetomidina se resume en las Tablas 2-4 a continuación. Los datos medios se eligieron debido a la variabilidad en los datos. La exposición media a dexmedetomidina fue la más alta en el Grupo II de edad, nivel 3 de dosis. Para el Grupo I de edad, 2 sujetos recibieron cada uno infusiones que duraban entre >0 - <6 horas, ≥6 - <12 horas y ≥12 - <24 horas. Para el Grupo II de edad, la mayoría de los sujetos (n=17, 70,8 %) recibieron infusiones entre ≥6 - <12 horas, con una duración media de solo por encima de 6 horas (370 minutos). Los sujetos en el nivel 3 de dosis recibieron la infusión de mantenimiento más larga en el Grupo II de edad a una media de 961,5 minutos (16 horas) en comparación con las otras 2 cohortes en este grupo de edad a una media de 360,0-365,0 minutos (aproximadamente 6 horas). Todos los sujetos completaron el tratamiento, recibiendo un mínimo de 6 horas de infusión de mantenimiento.

Tabla 2. Dosis de carga media de la exposición a dexmedetomidina

Parámetro medio	Grupo I ^a de edad	Grupo II ^a de edad			
	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 6)	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 8)	Nivel 2 de dosis de dexmedetomidina 0,1 ^b (N = 8)	Nivel 3 de dosis de dexmedetomidina 0,2 ^b (N = 8)	Grupo II ^a de edad total (N = 24)
Dosis de carga					
N	6	8	8	8	24
Dosis de carga total (µg)	0,07	0,18	0,31	0,70	0,31
Duración (min)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
^a Grupo I de edad = ≥ 28 to <36 de edad gestacional; Grupo II de edad = > 36 a < 44 semanas.					
^b Las unidades son µg/kg para la dosis de carga y µg/kg/h para la dosificación de mantenimiento (infusión continua).					

Tabla 3. Dosis de mantenimiento media de exposición a dexmedetomidina

Parámetro medio	Grupo I ^a de edad	Grupo II ^a de edad			
	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 6)	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 8)	Nivel 2 de dosis de dexmedetomidina 0,1 ^b (N = 8)	Nivel 3 de dosis de dexmedetomidina 0,2 ^b (N = 8)	Grupo II ^a de edad total (N = 24)
Dosis de mantenimiento					
N	6	8	8	8	24
Dosis de mantenimiento total (µg)	1,30	1,08	1,87	12,20	1,87
Duración (min)	1407,5	360,0	365,0	961,5	360,0
^a Grupo I de edad = ≥ 28 to <36 de edad gestacional; Grupo II de edad = > 36 a < 44 semanas.					
^b Las unidades son µg/kg para la dosis de carga y µg/kg/h para la dosificación de mantenimiento (infusión continua).					

Tabla 4. Dosis total media de exposición a dexmedetomidina

Parámetro medio	Grupo I ^a de edad	Grupo II ^a de edad			
	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 6)	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 8)	Nivel 2 de dosis de dexmedetomidina 0,1 ^b (N = 8)	Nivel 3 de dosis de dexmedetomidina 0,2 ^b (N = 8)	Grupo II ^a de edad total (N = 24)

(continuación)

Parámetro medio	Grupo I ^a de edad	Grupo II ^a de edad			
	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 6)	Nivel 1 de dosis de dexmedetomidina 0,05 ^b (N = 8)	Nivel 2 de dosis de dexmedetomidina 0,1 ^b (N = 8)	Nivel 3 de dosis de dexmedetomidina 0,2 ^b (N = 8)	Grupo II ^a de edad total (N = 24)
Duración de la exposición >0 - < 6 horas					
N	0	0	0	0	0
Dosis total (µg)	-	-	-	-	-
Duración (min)	-	-	-	-	-
Duración de la exposición > 6-< 12 horas					
N	2	8	7	2	17
Dosis total (µg)	0,51	1,26	2,14	4,06	1,52
Duración (min)	370,0	370,0	370,0	370,0	370,0
Duración de la exposición > 12 - < 24 horas					
N	2	0	1	5	6
Dosis total (µg)	1,97	-	7,76	13,32	12,96
Duración (min)	1417,5	-	1370,0	1040,0	1070,0
Duración de la exposición > 24 horas					
N	2	0	0	1	1
Dosis total (µg)	1,35	-	-	15,75	15,75
Duración (min)	1450,0	-	-	1460,0	1460,0

^a Grupo I de edad = ≥ 28 to <36 de edad gestacional; Grupo II de edad = > 36 a < 44 semanas.

^b Las unidades son µg/kg para la dosis de carga y µg/kg/h para la dosificación de mantenimiento (infusión continua).

5 Los sujetos en el Grupo I de edad recibieron una dosis de carga total media de 0,07 µg con una duración media de 10 minutos y una dosis de mantenimiento total media de 1,30 µg durante 1407,5 minutos (23,5 horas). Los sujetos en el Grupo II de edad recibieron una dosis de carga total media de 0,18 - 0,70 µg durante 10 minutos y una dosis de mantenimiento total media de 1,08 - 12,20 µg durante 360 - 961,5 minutos (6 - 16 horas).

10 Las evaluaciones de eficacia se llevaron a cabo evaluando la frecuencia de sedación usando la Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal (N-PASS, por sus siglas en inglés), desarrollada para evaluar la sedación y el dolor/agitación en neonatos. La N-PASS incluye 5 criterios para evaluar los niveles de sedación, el dolor y la agitación en neonatos. Los indicadores son como sigue: 1) lloro/irritabilidad, 2) comportamiento/estado, 3) expresión facial, 4) extremidades/tono y 5) signos vitales (es decir, HR, RR, SBP, DBP y SpO₂). Siempre que fuera posible, el mismo investigador o designado obtuvo puntuaciones de N-PASS, de acuerdo con el horario de actividades como se muestra en la Tabla 5.

15 La evaluación para la presencia de reacciones paradójicas (notablemente ira) se monitorizó junto con todas las evaluaciones de N-PASS. La ira se definió con protocolo y ocurrió cuando los criterios de evaluación lloro/irritabilidad o comportamiento/estado en la N-PASS merecieron una puntuación de 2. Para cada uno de los 5 criterios de evaluación, al sujeto se le daría un número, -2, -1, 0, +1 o +2. El sujeto puede tener alguna puntuación de criterios en el lado de sedación negativo y otros criterios en el lado de dolor/agitación positivo, pero para un único criterio marcaría bien en el lado de sedación o bien en el de dolor, no en ambos. Si la edad gestacional del sujeto fue <30 semanas, se añadió 1 a la puntuación de dolor.

Tabla 5. N-PASS - Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal

Criterios de evaluación	Sedación		Sedación / Dolor	Dolor / Agitación	
	-2	-1		1	2

(continuación)

Criterios de evaluación	Sedación		Sedación / Dolor	Dolor / Agitación	
	-2	-1	0/0	1	2
Lloro Irritabilidad	No llora con estímulos dolorosos	Se queja o llora mínimamente con estímulos dolorosos	Sin sedación / Sin signos de dolor	Irritable o llora a intervalos Consolable	Lloro agudo o silencioso continuo Inconsolable
Comportamiento Estado	Sin excitación a ningún estímulo Sin movimiento espontáneo	Se excita mínimamente a los estímulos Poco movimiento espontáneo	Sin sedación / Sin signos de dolor	Inquieto, se acurruca Se despierta frecuentemente	Se arquea, patalea Constantemente despierto o Se excita mínimamente / Sin movimiento (no sedado)
Expresión facial	La boca está laxa Sin expresión	Expresión mínima con estímulos	Sin sedación / Sin signos de dolor	Cualquier expresión de dolor intermitente	Cualquier expresión de dolor continua
Extremidades Tono	Sin reflejo de asimiento Tono flácido	Reflejo de asimiento débil ↓ tono muscular	Sin sedación / Sin signos de dolor	Pies apretados intermitentes, puños o dedos abiertos El cuerpo no está tenso	Pies apretados continuos, puños o dedos abiertos El cuerpo está tenso
Signos vitales HR, RR, BP, SaO ₂	Sin variabilidad con estímulos Hipoventilación o apnea	< 10 % de variabilidad desde la línea basal con estímulos	Sin sedación / Sin signos de dolor	↑ 10-20 % desde la línea basal SaO ₂ 76-85 % con estimulación - ↑ rápida	↑ > 20 % desde la línea basal SaO ₂ < 75 % con estímulo - ↑ lenta Fuera de sincronización/ ventilación de lucha

Podrían darse morfina o fentanilo y/o midazolam para el rescate como se indica por una puntuación de N-PASS total de >3 o por juicio clínico. La infusión de dexmedetomidina podría continuarse durante y después de que el sujeto se extubara; sin embargo, la duración mínima de la infusión de dexmedetomidina fue 6 horas y la duración máxima de infusión fue 24 horas. Las mediciones de efectividad incluyeron el uso de medicación de rescate para sedación o analgesia (incidencia y cantidad usada) durante la infusión de dexmedetomidina.

La medicación de rescate se administró como fuera necesario para la sedación (midazolam) y el dolor (fentanilo o morfina), durante la administración de dexmedetomidina basándose en los resultados de la escala de sedación/dolor de N-PASS. La terapia de rescate se indicó cuando la puntuación total de N-PASS fue >3 y la selección de rescate sedante o rescate analgésico fue a la discreción del investigador. Para cualquier administración de bolo de terapia de rescate, ocurrió la siguiente secuencia de eventos: Se obtuvo la puntuación de N-PASS antes de la administración de medicación de rescate y en 5 minutos después de la administración de midazolam. La medicina de rescate para la sedación fue midazolam y la medicación de rescate para el dolor fue bien fentanilo o morfina. Se administró midazolam basándose en la etiqueta para pediatría a una dosis recomendada de 0,05 a 0,15 mg/kg por dosis. El fentanilo de rescate para el dolor se administró en un bolo de 0,5 a 2 µg/kg o una infusión continua de 1 a 2 µg/kg/h. Para infusiones continuas de fentanilo, la N-PASS se grabó inmediatamente antes de iniciar la infusión continua. La morfina de rescate se administró como un bolo de 0,025 a 0,2 mg/kg o una infusión continua de 0,01 a 0,02 mg/kg/h. Para infusiones continuas de morfina, la N-PASS se grabó inmediatamente antes de iniciar la infusión continua.

Las estadísticas resumen para las dosis de carga y las dosis de infusión de mantenimiento de dexmedetomidina se muestran en la Tabla 5A a continuación.

Tabla 5A. Estadísticas resumen de datos relacionados con la dosificación

Variable relacionada con la dosis		0,05 µg/kg+ 0,05 µg/kg/h	0,10 µg/kg+ 0,10 µg/kg/h	0,20 µg/kg+ 0,20 µg/kg/h
Dosis de carga (ng)	Media (SD)	125,400 (58,239)	298,650 (51,136)	664,250 (114,030)
	Mediana	120,000	312,000	676,000
	Min, Max	56,00, 217,50	200,10, 363,00	460,00, 830,00
	n	10	8	8

(continuación)

Variable relacionada con la dosis		0,05 µg/kg+ 0,05 µg/kg/h	0,10 µg/kg+ 0,10 µg/kg/h	0,20 µg/kg+ 0,20 µg/kg/h
Dosis de infusión de mantenimiento (ng)	Media (SD)	1147,563 (546,668)	2513,618 (2004,047)	10579,833 (5174,104)
	Mediana	1080,000	1872,000	12195,750
	Min, Max	357,00, 2197,67	1317,33, 7425,00	2760,00, 16756,00
	n	10	8	8
Dosis total (ng)	Media (SD)	1272,963 (548,969)	2812,268 (2023,889)	11244,083 (5249,609)
	Mediana	1260,000	2184,000	12960,750
	Min, Max	416,50, 2292,67	1517,43, 7755,00	3220,00, 17464,00
	n	10	8	8
Duración de infusión de carga (h)	Media (SD)	0,167 (0,000)	0,229 (0,086)	0,208 (0,077)
	Mediana	0,167	0,167	0,167
	Min, Max	0,17, 0,17	0,17, 0,33	0,17, 0,33
	n	10	8	8
Duración de infusión de mantenimiento (h)	Media (SD)	11,292 (8,523)	8,223 (5,774)	15,454 (6,887)
	Mediana	6,000	6,083	16,025
	Min, Max	6,00, 24,00	6,00, 22,50	6,00, 24,00
	n	10	8	8
Tiempo entre el inicio de las dosis (min)	Media (SD)	18,500 (20,823)	14,500 (4,629)	13,125 (4,291)
	Mediana	10,000	12,000	11,000
	Min, Max	10,00, 75,00	10,00, 20,00	10,00, 20,00
	n	10	8	8
Tiempo desde el final de la 1ª al principio de la 2ª infusión (min)	Media (SD)	8,500 (20,823)	0,750 (1,035)	0,625 (0,744)
	Mediana	0,000	0,500	0,500
	Min, Max	0,00, 65,00	0,00, 3,00	0,00, 2,00
	n	10	8	8

- 5 Las medidas de seguridad incluyen la recogida de eventos adversos (eventos adversos), la frecuencia cardíaca (HR, por sus siglas en inglés, en latidos por minuto [lpm]), la presión sanguínea sistólica (SBP por sus siglas en inglés en milímetros de mercurio [mmHg]), la presión arterial media (MAP por sus siglas en inglés en milímetros de mercurio [mmHg]), la saturación de oxígeno por oximetría de pulso (SpO₂ en porcentaje) y la tasa respiratoria (RR por sus siglas en inglés en respiraciones/minuto [respiraciones/min]) o los ajustes del ventilador, los resultados del laboratorio y la monitorización por electrocardiograma (ECG).
- 10 Las muestras de sangre arterial, venosa o capilar (0,15 ml cada una) para el análisis farmacocinético se obtuvieron en seis o siete momentos designados por el protocolo para sujetos en el Grupo I de edad dependiendo del peso ($\geq$ 28 semanas a $<$ 36 semanas de edad gestacional) y en siete momentos designados para sujetos en el Grupo II de edad ($\geq$ 36 semanas hasta $\leq$ 44 semanas de edad gestacional).
- 15 Las muestras de química, hematología y análisis de orina se obtuvieron para los ensayos de laboratorio de acuerdo con el siguiente calendario de actividades de estudio: en la exploración, después de cinco horas de mantenimiento pero antes de la discontinuación de dexmedetomidina y en 24 horas después de la discontinuación de la infusión de dexmedetomidina. Además, los sujetos que eran s/p CPB tuvieron una extracción de muestra para un nivel de ALT después de CPB, pero no más tarde de 1 hora después del comienzo de dexmedetomidina (esto constituyó ALT en la línea basal). Todas las muestras de sangre y orina se recogieron en tubos apropiadamente etiquetados y se mandaron al laboratorio local para el análisis.
- 20 Los ensayos de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) se obtuvieron antes y después del tratamiento y se

compararon para la evidencia de disfunción hepática. Los ensayos de función hepática se obtuvieron durante los siguientes periodos: en la exploración, después de cinco horas de mantenimiento pero antes de la discontinuación de dexmedetomidina y en cerca de 24 horas después de la discontinuación de la infusión o el día de la descarga, lo que fuera que viniera primero. Además, los sujetos que eran s/p CPB tuvieron una extracción de muestra para un nivel de ALT después de CPB, pero no más tarde de 1 hora después del comienzo de dexmedetomidina. Esto constituyó ALT en la línea basal y no se usó en referencia a los criterios de exclusión. Los ensayos de función hepática se definieron como: aspartato aminotransferasa (AST), ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total. La hepatotoxicidad se definió por un ALT >156 U/l o un aumento de ≥ 30 % desde el valor de exploración, cual fuera más grande.

Los análisis estadísticos se realizaron usando SAS™ Statystical Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC), versión 9.1. Todos los ensayos estadísticos tenían 2 lados y p valores $\leq 0,0500$, después de redondear a 4 decimales, se consideraron estadísticamente significativos salvo que se especificara de otra manera. En general, los datos que faltaban no tuvieron entrada. Para variables continuas, se presentan N, media, mediana, SD, mínimo, Q1, Q3 y máximo. La media y la mediana se mostraron con 1 decimal más que el valor bruto. La desviación estándar (SD) se muestra con 2 decimales más que el valor bruto. Para variables categóricas, se muestran N y el porcentaje. Todos los porcentajes se informaron con 1 decimal.

Para los análisis finales, se evaluaron las diferencias de tratamiento para variables continuas usando un análisis de dos vías de la varianza (ANOVA) cuando la asunción de distribución normal es razonable o por ensayos no paramétricos cuando esta asunción no se cumplió. Para variables categóricas ordenadas, se usó el test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Si las diferencias de tratamiento eran significativas, se realizó una comparación par a par entre los niveles de dosis. Todas las variables de efectividad se analizaron en dexmedetomidina.

La dexmedetomidina fue eficaz sedando bebés prematuros clínicamente enfermos, inicialmente intubados y mecánicamente ventilados, de ≥ 28 a < 36 semanas. Ningún sujeto en el Grupo I de edad recibió midazolam de rescate para una sedación durante la infusión de dexmedetomidina. En todas las dosis usadas en esta prueba, hasta 0,2 $\mu\text{g/kg/h}$ de dexmedetomidina fueron moderadamente eficaces sedando neonatos maduros. En el Grupo II de edad, un total de 4 sujetos (16,7 %) recibieron midazolam de rescate (dosis media 0,22 mg/kg) para sedación durante la infusión de dexmedetomidina.

La mayoría de neonatos prematuros en el grupo I de edad no requirió medicación adicional para el dolor mientras estaban en la infusión de dexmedetomidina. Un sujeto (16,7 %) en el grupo I de edad recibió medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. En contraste, más de los neonatos maduros en el grupo II de edad (58,3 %) recibieron medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Los requisitos analgésicos aumentados en el grupo II de edad, en particular el nivel 3 de dosis, refleja más probablemente la proporción más alta de sujetos quirúrgicos post-operativos.

Todos los niveles de dosis gastaron un periodo bajo de tiempo con una puntuación total de N-PASS >3 indicando que la mayoría de los sujetos se sedaron adecuadamente y no manifestaron signos de dolor/agitación. Generalmente, las tendencias en el cambio medio desde la línea basal en los signos vitales no fueron clínicamente significativos.

Los neonatos prematuros, ≤ 28 a < 36 semanas de edad gestacional, parecieron tener bajo aclaramiento que los neonatos maduros que resultaron en una exposición ajustada a dosis más alta. Estos parámetros se estimaron bien a un nivel de dosis 1 (0,05 $\mu\text{g/kg}$) para el Grupo I de edad (≥ 28 a < 36 semanas de edad gestacional) y para los 3 niveles de dosis (0,05 $\mu\text{g/kg}$, 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y 0,2 $\mu\text{g/kg}$) para el Grupo II de edad (≥ 36 a ≤ 44 semanas de edad gestacional). Los sujetos más jóvenes parecieron tener aclaramiento más bajo (0,41 l/h/kg a un nivel de dosis 0,05 $\mu\text{g/kg}$ en el Grupo I de edad) que los sujetos más mayores (0,61 l/h/kg a un nivel de dosis 0,05 $\mu\text{g/kg}$ en el Grupo II de edad) que dieron como resultado una exposición ajustada a dosis más alta. Este descubrimiento es difícil de interpretar debido a la carencia de datos farmacocinéticos disponibles en los niveles de dosis 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y 0,2 $\mu\text{g/kg}$ en los sujetos más jóvenes.

Los resultados del análisis farmacocinético sugieren un volumen de distribución en estado estacionario, peso ajustado (V_{SSW}) y la vida media ($t_{1/2}$) de eliminación terminal aparente fueron similares a lo largo de los niveles de dosis y los grupos de edad. Además, la exposición de dexmedetomidina pareció ser proporcional a la dosis en los sujetos más mayores (Grupo II de edad). La proporcionalidad de la dosis en sujetos más jóvenes (Grupo I de edad) no pudo evaluarse. Este descubrimiento es difícil de interpretar debido a la carencia de datos farmacocinéticos disponibles en los niveles de dosis 0,1 $\mu\text{g/kg}$ y 0,2 $\mu\text{g/kg}$ en los sujetos más jóvenes. El aclaramiento más bajo en este grupo de edad y las concentraciones más altas son consistentes con la mayor efectividad obtenida en los neonatos prematuros (ningún sujeto requirió midazolam de rescate para la sedación y 1 sujeto requirió medicación de rescate para la analgesia) en comparación con los neonatos maduros (4 sujetos requirieron midazolam de rescate para la sedación y 14 sujetos requirieron medicación de rescate para la analgesia). El V_{SSW} y la $t_{1/2}$ fueron similares a lo largo de los niveles de dosis y los grupos de edad.

La dexmedetomidina fue segura y bien tolerada en ambos grupos de edad y a todas las dosis. El perfil de efecto adverso observado es típico de la población pediátrica críticamente enferma de alto riesgo y de pacientes

quirúrgicos post-operativos. Los efectos adversos emergentes del tratamiento se experimentaron por 2 sujetos (33,3 %) en el Grupo I de edad y por 15 sujetos (62,5 %) en el Grupo II de edad. En el Grupo I de edad, nivel 1 de dosis, no se informaron efectos adversos emergentes del tratamiento en más de 1 sujeto. En el Grupo II de edad, los eventos informados para más de 1 sujeto fueron hipocalcemia, potasio en sangre disminuido, furia, atelectasia y efusión pleural. Estos eventos fueron más comunes y esperados en los sujetos de cirugía cardíaca a corazón abierto post-operativos.

El tiempo para la extubación exitosa se exploró en sujetos expuestos a Precedex usando estimados de Kaplan-Meier. Los resultados para esta sección no son clínicamente significativos y por lo tanto no se analizan adicionalmente debido a la alta variabilidad en los factores del historial médico.

La mayoría de efectos adversos emergentes de tratamiento se evaluaron como no relacionados con el tratamiento, solamente 2 sujetos en el estudio (en el Grupo II de edad) experimentaron los efectos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el tratamiento. No hubo efectos adversos emergentes del tratamiento graves informados, 2 sujetos en cada grupo de edad experimentaron efectos adversos emergentes del tratamiento suaves. No hubo efectos adversos serios emergentes del tratamiento que dieran lugar a la muerte, ni otros efectos adversos serios emergentes del tratamiento ni efectos adversos emergentes del tratamiento que dieran lugar a discontinuación de dexmedetomidina. No hubo toxicidades limitantes de la dosis que dieran lugar a discontinuación de dexmedetomidina (bradicardia persistente, hipotensión persistente o depresión respiratoria).

En general, los cambios medios desde la línea basal no fueron clínicamente significativos para parámetros de laboratorio, signos vitales, examinación física o ECG. La dexmedetomidina fue eficaz sedando bebés prematuros críticamente enfermos, inicialmente intubados y mecánicamente ventilados. Ningún sujeto en el Grupo I de edad recibió midazolam de rescate para sedación durante la infusión de estudio. A las dosis usadas en esta prueba, hasta 0,2 µg/kg/h, la dexmedetomidina fue moderadamente eficaz sedando neonatos maduros. La mayoría de neonatos prematuros en el Grupo I de edad no requirió medicación adicional para el dolor estando en la infusión de dexmedetomidina. Por el contrario, muchos de los neonatos maduros en el grupo II de edad (58,3 %) recibieron medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Los requisitos analgésicos aumentados en el Grupo II de edad, en particular el nivel 3 de dosis, refleja más probablemente la proporción más alta de sujetos quirúrgicos post-operativos. Los neonatos prematuros parecieron tener menor aclaramiento plasmático que los neonatos maduros que dieron como resultado una exposición ajustada a dosis más alta y mejor efectividad. Ningún sujeto discontinuó la prueba debido a efectos adversos emergentes del tratamiento. La dexmedetomidina fue segura y bien tolerada en ambos grupos de edad y a todas las dosis. El perfil de efectos adversos observado es típico de la población pediátrica críticamente enferma, de alto riesgo estudiada.

Cohorte de 6 pacientes adicional

Después de que el estudio se haya iniciado con los primeros 30 pacientes originales, se enrolaron seis pacientes adicionales y completaron el estudio (en lo sucesivo en el presente documento la "cohorte adicional"). El protocolo de estudio para el estudio realizado en la cohorte adicional es como se describe anteriormente. Los seis pacientes adicionales fueron neonatos con edad de ≥ 28 semanas a < 36 semanas de edad gestacional que requieren sedación en un ajuste de cuidado intensivo durante un mínimo de 6 horas. Estos pacientes estaban en el nivel 2 de dosis y recibieron una dosis de carga de 0,1 µg/kg y una dosis de mantenimiento de 0,1 µg/kg. Los niveles de dosis para cada grupo de edad para los 36 pacientes totales que recibieron dexmedetomidina en este estudio se dan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Niveles de dosis para cada grupo de edad

Nivel de dosis	Grupo de tratamiento		Dosis de carga µg/kg	Velocidad de infusión continua µg/kg/h
	Grupo I de edad ≥ 28 semanas a < 36 semanas de edad gestacional (n)	Grupo II de edad ≥ 36 semanas a ≤ 44 semanas de edad gestacional (n)		
1	6	8	0,05	0,05
2	6	8	0,1	0,1
3	0	8	0,2	0,2

La edad gestacional media para los 6 sujetos en la cohorte adicional fue 32,5 semanas. Hubo 3 varones y 3 mujeres. El peso medio fue 1,71 kg y la altura media fue 42,75 cm. La razón para la intubación fue enfermedad respiratoria en 5 de los sujetos y sepsis en 1 sujeto.

Los 6 sujetos en la cohorte adicional habían recibido terapias previas antes de entrar a este estudio; los más comunes de estos eran anti-infectivos, productos de nutrición y midazolam o fentanilo. Los 6 sujetos recibieron terapias concomitantes; las más comunes de estas fueron anti-infectivos y productos de nutrición. Los 6 sujetos recibieron una amplia diversidad de terapias después de la infusión de dexmedetomidina.

Ninguno de los 6 sujetos en la cohorte adicional requirió midazolam o morfina de rescate durante la infusión de dexmedetomidina. Solamente un sujeto (16,7 %) requirió medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de dexmedetomidina y se administraron 2 µg (0,98 µg/kg) de fentanilo. La duración de la infusión de dexmedetomidina en este sujeto fue 6,5 horas. Este sujeto tuvo un historial médico de gastroscisis que requiere la cirugía para la colocación de un silo así como síndrome de distrés respiratorio que requiere intubación, ambos en marcha durante el momento de la exploración. El sujeto que requería analgesia de rescate fue el único sujeto en tener una puntuación total de N-PASS por debajo de 3, que el sujeto tuvo durante 0,25 horas debido a un I.V. infiltrado.

Las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos en plasma de dexmedetomidina después de una dosis de carga y una dosis de mantenimiento en la cohorte para el estudio apéndice (grupo I de edad, nivel 2 de dosis) se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos en plasma de dexmedetomidina para pacientes de cohorte adicional

Parámetro farmacocinético (unidades)	Grupo I ^a de edad
	Nivel 2 de dosis Dosis de carga DEX =0,1 µg/kg Dosificación de mantenimiento =0,1 µg/kg/h (N=6)
CL (l/h)	0,48 (n=2)
CL _w (l/h/kg)	0,29 (n=2)
AUC (0-último) [(pg/ml)h]	708,09
AUC (0-Infinito) [(pg/ml)h]	4305,31 (n=2)
AUC (0-Infinito) _{Dosis} [(pg/ml)h/µg]	2102,55 (n=2)
C _{max} (pg/ml)	107,22
V _d (l)	5,71 (n=2)
V _{dW} (l/kg)	3,47 (n=2)
V _{ss} (l)	6,25 (n=2)
V _{ssw} (l/kg)	3,79 (n=2)
T _{1/2} (h)	8,32 (n=2)
^a Grupo I de edad = ≥ 28 a < 36 semanas de edad gestacional	

La aclaración ajustada a peso (CL_w) de DEX en los 2 sujetos evaluados en la cohorte adicional fue similar al sujeto 1 evaluado en el grupo I de edad, nivel 1 de dosis y de nuevo más baja que la observada en los sujetos del grupo II de edad. Consistente con la diferencia en la aclaración, el área ajustada a dosis bajo la curva de concentración-tiempo de cero a infinito (0-infinito), evaluada en la cohorte adicional (n=2) fue 4,6 veces mayor (2102,55 frente a 461,04 (pg/ml)h que la calculada para el grupo II de edad a lo largo de todos los niveles de dosis (n=12). De manera similar, la concentración en estado estacionario (C_{ss}) fue más alta en la cohorte adicional que en el mismo nivel de dosis en el grupo II de edad (369,67 frente a 170,53 pg/ml). Sin embargo, la concentración máxima (C_{max}) fue realmente menor en la cohorte adicional frente al mismo nivel de dosis en el grupo II de edad, 107,22 frente a 122,43 pg/ml, respectivamente. El volumen ajustado al peso de distribución en estado estacionario (V_{ssw}) fue ligeramente más grande en la cohorte adicional en comparación con el mismo nivel de dosis en el grupo II de edad (3,79 frente a 2,85 l/kg) y la vida media (t_{1/2}) de eliminación terminal aparente fue más larga a 8,32 frente a 4,77 horas, respectivamente.

La dexmedetomidina fue segura y bien tolerada en ambos grupos de edad y a todas las dosis, incluyendo la cohorte adicional. El perfil de eventos adversos observado en la cohorte adicional es típico de la población pediátrica críticamente enferma, de alto riesgo.

La información limitada de los neonatos prematuros hace difícil la interpretación del efecto de la edad en la farmacocinética de la dexmedetomidina. Sin embargo, basándose en los dos niveles de dosis (0,05 y 0,1 µg/kg) ensayados en el grupo 1 de edad en el grupo original de 30 pacientes y la cohorte adicional, pareció que la aclaración fue menor, lo que resultó en una exposición total (AUC) que fue 4,4 a 4,6 veces más grande en los neonatos prematuros (n=3) que los neonatos maduros (n=12). Este descubrimiento también es consistente con niveles de C_{ss} más altos en los neonatos prematuros en el grupo I de edad, niveles 1 y 2 de dosis en comparación con los neonatos maduros. La menor aclaración en los neonatos prematuros y concentraciones más altas son consistentes con la mayor efectividad observada en los neonatos prematuros en ambos niveles de dosis (ningún sujeto requirió midazolam de rescate para sedación y 2 sujetos requirieron medicación de rescate para analgesia) en comparación con los neonatos maduros (4 sujetos requirieron midazolam de rescate para sedación y 14 sujetos requirieron medicación de rescate para analgesia).

El C_{max} y AUC (0-último) parecieron menores en la cohorte adicional en comparación con el mismo nivel de dosis de la población del grupo II de edad. Estos valores fueron: C_{max} 107,22 frente a 122,43 pg/ml y AUC (0-último) 708,09

frente a 813,26 (pg/ml)/h, respectivamente. La aclaración menor, las concentraciones más altas y la mayor efectividad se observaron en la cohorte adicional de neonatos prematuros y es consistente con lo que se observó en la otra cohorte de neonatos prematuros en comparación con los neonatos maduros en la población original de 30 pacientes.

- 5 La mayoría de neonatos prematuros en el grupo I de edad en la cohorte adicional y en los datos de la población original de 30 pacientes no requirió medicación adicional para el dolor mientras estaban con la infusión de dexmedetomidina. Un sujeto (16,7 %) en cada nivel de dosis del grupo 1 de edad requirió medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Por el contrario, en la población original de 30 pacientes, más de los neonatos maduros en el grupo II de edad (58,3 %) recibieron medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Los requerimientos analgésicos aumentados en el grupo II de edad, en particular el nivel 3 de dosis, refleja más probablemente la proporción más alta de sujetos quirúrgicos post-operativos. Los sujetos en la cohorte adicional y en los datos de población original de 30 pacientes usaron un periodo bajo de tiempo con una puntuación total de N-PASS > 3, indicando que la mayoría de sujetos se sedó adecuadamente y no manifestó signos de dolor/agitación. Generalmente, las tendencias en los cambios desde la línea basal en los signos vitales en la cohorte adicional y en los datos de análisis interinos no fueron clínicamente significativos.

La exposición mediana a la dexmedetomidina se resume en la Tabla 8 a continuación. Los datos de la mediana se eligieron debido a la variabilidad en los datos. Los sujetos en el grupo I de edad, nivel 2 de dosis tuvieron una dosis de mantenimiento total de mediana y una duración de la exposición a dexmedetomidina menores en comparación con el grupo I de edad, nivel 1 de dosis desde los análisis interinos: específicamente, 1,14 µg frente a 1,30 µg con una duración mediana de 375,0 minutos (6,25 horas) frente a 1407,5 minutos (23,5 horas), respectivamente. Los sujetos en el grupo I de edad, nivel 2 de dosis tuvieron una dosis de mantenimiento total de mediana menor pero similar duración de la exposición de dexmedetomidina en comparación con el grupo II de edad del análisis interino al mismo nivel de dosis: específicamente, 1,14 µg frente a 1,87 µg con una duración mediana de 375,0 minutos (6,25 horas) frente a 365,0 minutos (6,1 horas), respectivamente. Cinco de los 6 sujetos recibieron infusiones que duraron ≥ 6 - <12 horas con una dosis mediana de 1,26 µg y una duración de 380 minutos (6,3 horas) y 1 sujeto ≥ 12 - < 24 horas recibió una dosis total de 4,06 µg y una duración de 1285,0 minutos (21,4 horas). Todos los sujetos completaron el tratamiento, recibiendo un mínimo de 6 horas de infusión de mantenimiento.

Tabla 8. Dosis mediana y duración de la exposición a dexmedetomidina

Parámetro de mediana	Grupo 1 ^a de edad
	Nivel 2 de dosis DEX 0,1 ^b (N = 6)
<i>Dosis de carga</i>	
N	6
Dosis de carga total (µg)	0,18
Duración (min)	20
<i>Dosis de mantenimiento</i>	
N	6
Dosis de mantenimiento total (µg)	1,14
Duración (min)	375,0
<i>Duración de la exposición ≥ 6- < 12 horas</i>	
N	5
Dosis total (µg)	1,26
Duración (min)	380,0
<i>Duración de la exposición ≥ 12 - < 24 horas</i>	
N	1
Dosis total (µg)	4,06
Duración (min)	1285,0
^a Grupo I de edad = ≥ 28 to <36 de edades gestacionales.	
^b Las unidades son µg/kg para la dosis de carga y µg/kg/h para la dosificación de mantenimiento (infusión continua).	

- 30 Hubo variabilidad entre sujetos para la mayoría de ensayos de hematología. En general, no se encontró evidencia de cambio sistemático para ninguna variable hematológica, variable química o variable de análisis de orina. Los eventos adversos emergentes del tratamiento que pertenecían a resultados de laboratorio fueron hipoalbuminemia (n=3) y los siguientes eventos que ocurrieron en un sujeto cada uno: hiperbilirrubinemia, bilirrubina en sangre sin conjugar aumentada, hipoproteinemia, hipocalcemia, hematuria e hiperglucemia. Todos estos parámetros de

laboratorio se evaluaron como no relacionados con la dexmedetomidina y son típicos de esta población de neonatos prematuros. Se recogieron datos de examinación física. Los descubrimientos anormales más comunes en la administración de exploración y después de la administración de dexmedetomidina fueron en el sistema pulmonar/respiratorio. No hubo resultados de electrocardiograma anormales clínicamente significativos en la exploración, durante o después de la administración de dexmedetomidina. La entrada de fluido total varió de 49,1 a 162,6 ml y la salida de fluido total varió de 30 a 224 ml. En general, los cambios de la línea de base no fueron clínicamente significativos para parámetros de laboratorio, signos vitales, examinación física o resultados de electrocardiograma en la cohorte adicional.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento se experimentaron por los 6 sujetos en la cohorte adicional, que se dan en la Tabla 9 a continuación. De los 18 eventos adversos emergentes del tratamiento informados, solamente se informó la hipoalbuminemia (n=3) en más de un sujeto. La mayoría de eventos adversos emergentes del tratamiento se evaluaron como no relacionados con el tratamiento. Los únicos eventos adversos emergentes del tratamiento que se evaluaron como relacionados con dexmedetomidina fueron suaves. Un sujeto experimentó dos eventos adversos emergentes al tratamiento evaluados como relacionados con el tratamiento. Un sujeto experimentó tres eventos adversos emergentes del tratamiento graves; dos sujetos experimentaron cada uno 1 evento adverso emergente del tratamiento moderado. Ninguno de estos eventos graves o moderados se evaluó como relacionado con la dexmedetomidina. Todos los demás eventos fueron suaves. No hubo eventos adversos serios emergentes del tratamiento que dieran lugar a la muerte, ni otros efectos adversos serios emergentes del tratamiento ni efectos adversos emergentes del tratamiento que dieran lugar a discontinuación de dexmedetomidina. No hubo toxicidades limitantes de la dosis que dieran lugar a discontinuación de dexmedetomidina (bradicardia persistente, hipotensión persistente o depresión respiratoria).

Tabla 9. Resumen de los eventos adversos emergentes del tratamiento por la clase de órgano del sistema y el término preferido

clase de órgano del sistema término preferido ^(a)	Nivel 2 de dosis Dex 0,1 (N = 6)
Número de eventos	18
Número de sujetos con al menos un evento	6 (100,0%)
Trastornos cardíacos	1 (16,7%)
Bradicardia 1	1 (16,7%)
Detención cardio-respiratoria	1 (16,7%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	2 (33,3%)
Extravasación del sitio de infusión	1 (16,7%)
Edema	1 (16,7%)
Trastornos 1 Hepatobiliares	1 (16,7%)
Hiperbilirrubinemia	1 (16,7%)
Infecciones e infestaciones	1 (16,7%)
Sepsis	1 (16,7%)
Investigaciones	2 (33,3%)
Bilirrubina en sangre sin conjugar aumentada	1 (16,7%)
Saturación de oxígeno disminuida	1 (16,7%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	3 (50,0%)
Hiperglicemia	1 (16,7%)
Hipoalbuminemia	3 (50,0%)
Hipocalcemia	1 (16,7%)
Hipoproteinemia	1 (16,7%)
Trastornos psiquiátricos	1 (16,7%)
Ira	1 (16,7%)
Trastornos renales y urinarios	1 (16,7%)
Hematuria	1 (16,7%)
Nota: Los porcentajes se basan en el número de sujetos en cada nivel de dosis y cada grupo de edad. Los sujetos se cuentan una vez dentro de cada clase de órgano de sistema o para cada término preferido y pueden tener más de un evento adverso. ^(a) Todos los términos de evento adverso del investigador se codificaron usando el diccionario MedDRA versión 13.0.	

- La edad gestacional media para el grupo I-niveles 1 y 2 fue 30,3 y 32,5 wks y para el grupo II-niveles 1-3, 38,7 wks. El nivel adecuado de sedación se vio en la mayoría de pacientes y la sedación de rescate con midazolam ($0,22 \pm 0,26$ mg/kg) se dio solamente en 4 pacientes (17 %) en el grupo II. La analgesia de rescate con fentanilo se dio en 2 (17 %) pacientes en el grupo I y 11 (46 %) pacientes en el grupo II. Adicionalmente 4 (21%) pacientes en el grupo II recibieron morfina de rescate. En el grupo I, niveles 1 y 2, el aclaramiento de dexmedetomidina (CL_w) fue 0,41 y 0,29 l/h/kg, la concentración en plasma máxima (C_{max}) fue 102 y 107 pg/ml, el volumen de distribución (V_{ssw}) fue 2,7 y 3,8 l/kg y la eliminación $t_{1/2}$ 3 y 8 h respectivamente. En el grupo 2, niveles 1, 2 y 3, CL_w fue 0,61, 0,64 y 0,73 l/h/kg, C_{max} fue 78, 122, 325 pg/ml, V_{ssw} 1,4, 2,8 y 2 l/kg, y $t_{1/2}$ 2, 5 y 3 h respectivamente. Se observó un CL_w menor en el grupo I junto con una exposición total (AUC) que fue 4,5 veces más grande que el grupo II. El perfil de seguridad observado fue típico de la población pediátrica críticamente enferma de alto riesgo y los pacientes quirúrgicos post-operativos. Los eventos adversos se informaron en 8 (67 %) pacientes en el grupo I y 15 (62 %) pacientes en el grupo II pero solamente en 2 (8 %) pacientes estos eventos adversos se evaluaron como relacionados con la dexmedetomidina. Ninguno tuvo eventos adversos serios relacionados con la dexmedetomidina o eventos adversos que necesitaran la discontinuación de dexmedetomidina.
- Las conclusiones de eficacia globales del estudio no se vieron afectadas por la toma con la cohorte adicional. La dexmedetomidina fue eficaz sedando bebés prematuros críticamente enfermos, inicialmente intubados y mecánicamente ventilados, ≥ 28 a < 36 semanas, en la cohorte adicional y en la población original de 30 pacientes. Ningún sujeto en la población original de 30 pacientes o la cohorte adicional en el grupo I de edad, niveles 1 o 2 de dosis, recibieron midazolam de rescate para sedación durante la infusión de dexmedetomidina. En la población original de 30 pacientes, a las dosis usadas en esta prueba, hasta 0,2 μ g/kg/h, la dexmedetomidina fue eficaz sedando neonatos a largo plazo. En el grupo II de edad, un total de 4 sujetos (16,7 %) recibieron midazolam de rescate (dosis media 0,22 mg/kg) para sedación durante la infusión de dexmedetomidina.
- La mayoría de neonatos prematuros en el grupo I de edad en la cohorte adicional y los datos de análisis interinos no requirieron medicación adicional para el dolor mientras estaban con la infusión de dexmedetomidina. Un sujeto (16,7 %) en cada nivel de dosis del grupo I de edad recibió medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Por el contrario, en los análisis interinos, más de los neonatos maduros en el grupo II de edad (58,3 %) recibieron medicación de rescate para la analgesia durante la infusión de estudio. Los requisitos analgésicos aumentados en el grupo II de edad, en particular el nivel 3 de dosis, reflejan más probablemente la proporción más alta de sujetos quirúrgicos post-operativos.
- Los sujetos en la cohorte adicional y en los datos de análisis interinos gastaron un periodo bajo de tiempo con una puntuación total de N-PASS > 3 indicando que la mayoría de los sujetos se sedaron adecuadamente y no manifestaron signos de dolor/agitación.
- Se observaron menor aclaración, concentraciones más altas y efectividad mayor en la cohorte adicional de neonatos prematuros y consistente con lo que se observó en la otra cohorte de neonatos prematuros en los análisis interinos en comparación con los neonatos maduros en los análisis interinos.
- Los sujetos en la cohorte adicional del grupo I de edad, nivel 2 de dosis, tuvieron una dosis de mantenimiento total mediana menor y una duración de la exposición de dexmedetomidina comparada con el grupo I de edad, nivel 1 de dosis en el análisis interino. La cohorte adicional de sujetos también tuvo una dosis de mantenimiento total mediana menor pero similar duración de la exposición a dexmedetomidina en comparación con el grupo II de edad al mismo nivel de dosis.

Ejemplo 2: Efectos de la dexmedetomidina en el cerebro del macaco cangrejero prenatal

- El estudio se llevó a cabo para determinar el efecto neuroapoptótico potencial de la dexmedetomidina en cerebros de macaco cangrejero prenatales administrando dexmedetomidina a monos preñados. El objeto global de este estudio fue demostrar que la dexmedetomidina, un anestésico con un mecanismo de acción diferente a aquel del isoflurano o la ketamina, no provoca neuroapoptosis en cerebros de macaco cangrejero prenatales. El propósito del análisis inmunohistoquímico de este estudio fue evaluar y caracterizar las regiones de interés histopatológicamente y caracterizar y comparar apoptosis inducida por el artículo de ensayo entre grupos.

- El modelo de mono usado es aquel descrito en Slikker y col. Tox. Sci. 2007; 98(1), 145-58. El feto se retiró de la hembra preñada a 120 ± 7 días después de la gestación después de una infusión intravenosa de 12 horas de dexmedetomidina seguida de un periodo de observación de 6 horas después de la infusión. El cerebro fetal se recogió por sección en cesárea. Los grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Diseño experimental

Grupos (n=5)	Tratamiento	Vía de administración	Dosis
1	Jaula control	No aplicable	No aplicable
2	Ketamina	infusión Intramuscular + Intravenosa	20mg/kg im + 20-50 mg/kg/h
3	Dexmedetomidina	inyección Intravenosa + infusión Intravenosa	3 μ g/kg x 10min + 3 μ g/kg/h

(continuación)

Grupos (n=5)	Tratamiento	Vía de administración	Dosis
4	Dexmedetomidina	inyección Intravenosa + infusión Intravenosa	30µg/kg x 10min + 30µg/kg/h

Después del tratamiento, los animales se sacrificaron y los tejidos cerebrales se fijaron en formalina tamponada neutra al 10 % a través de perfusión. Se usó un micrótopo vibratomo para generar secciones cerebrales sin tefir en serie a un espesor de 50 a 70 µm, produciendo aproximadamente 800 secciones por cerebro. El tejido cerebral fijado se procesó a partir de 20 animales. Para cada animal, se tiñeron aproximadamente 25 secciones en intervalo por cerebro con las siguientes tinciones: hematoxilina y eosina (H&E), tinción de plata, marcaje de final de corte de dUTP de desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNEL, por sus siglas en inglés) y Caspasa 3 activada (AC3, por sus siglas en inglés). Las secciones se evaluaron por un patólogo certificado por la junta de American College of Veterinary Pathologists (ACVP), incluyendo el uso de análisis de imágenes para evaluar y comparar la incidencia y la distribución de células apoptóticas en las secciones teñidas con TUNEL y AC3.

Los tejidos fijados se recortaron en bruto, se procesaron, se orientaron y se embebieron en parafina y se seccionaron a aproximadamente 35 a 40 µm de espesor. Cada cerebro se orientó cuidadosamente y se recortó en bruto en cada bloque para asegurar la simetría correlativa entre animales. Se prepararon seis bloques consecutivos para cada cerebro y abarcaron la corteza frontal entera. Aproximadamente 100 secciones sin tefir se cortaron al micrótopo para cada bloque para un total de aproximadamente 600 secciones por animal. Para cada bloque, se seleccionaron para tinción los niveles de sección 1, 25, 50 y 100. Las evaluaciones se llevaron a cabo para asegurar que los niveles de sección seleccionados y examinados se correlacionaban bien entre animales. Las evaluaciones se llevaron a cabo también para confirmar que las lesiones inducidas por ketamina se confinaron en las capas 1 y 2 de la corteza frontal y que la lesión se distribuyó consistentemente en esta región en todos los animales como se informó por Slikker. Aproximadamente 25 secciones en serie de cada cerebro se tiñeron por una de las siguientes técnicas. SE usó H&E para definir la histología y la morfología generales. La tinción de plata se usó para visualizar la neurodegeneración. TUNEL es un procedimiento para detectar la fragmentación de ADN marcando el extremo terminal de los ácidos nucleicos. La AC3, detectada por tinción de anticuerpos IHC, es un marcador para células apoptóticas. Después de la tinción, los tejidos se evaluaron por microscopio de luz por un patólogo veterinario certificado por la junta. Todos los procedimientos fueron consistentes con CBI SOP; los detalles se mantienen en las grabaciones del estudio.

Se empleó el procedimiento de plata modificado en las secciones de cerebro. Véase Xuemin Ye y col. 2001, Brain Research Protocols 8, 104-112. Brevemente, las secciones se desecaron en xileno y se rehidrataron en alcohol. Las siguientes etapas se emplearon: deshidratar con 1-propanol al 50, 75 y 97 % durante al menos 5 minutos cada uno; esterificar en ácido sulfúrico/1-propanol a 56 °C durante 16 horas; rehidratar con 1-propanol al 50 y al 25 % seguido de dos cambios de agua destilada, 5 minutos cada uno; lavar con ácido acético al 1 % durante exactamente 10 minutos; colocar en la solución de desarrollo hasta que las secciones se vuelven de color marrón (aproximadamente 6-8 minutos); terminar el desarrollo lavando con ácido acético al 1 % (30 minutos); y deshidratar, limpiar y cubrir el resbalón.

Para la tinción de caspasa 3 activada, los tejidos se desparafinaron, se hidrataron y se sometieron a recuperación de antígenos de tampón citrato calentado. Los tejidos se tiñeron en un Autostainer DAKO. Los tejidos se hicieron reaccionar con peroxidasa y dos bloques de proteínas. Después de enjuagar en tampón, los tejidos se incubaron después a temperatura ambiente durante 60 minutos con dilución 1:275 de AC-3 (Abcam) seguido de incubación durante 30 minutos con anticuerpo secundario anti-conejo de cabra Envision (Envision). La inmunorreacción se visualizó con DAB y la contratinción con hematoxilina. Se incluyeron tanto los tejidos positivos (amígdala humana) como los negativos (útero humano) más tejidos teñidos con anticuerpos irrelevantes y con solución salina.

Para la tinción TUNEL, los tejidos se desparafinaron, se hidrataron y se sometieron a recuperación de antígenos de tampón citrato calentado. Los tejidos se tiñeron en un Autostainer DAKO o se tiñeron a mano usando el Kit de detección de apoptosis *in situ* Trevigen TACS 2TdT-DAB. Se incluyeron tanto los tejidos positivos (amígdala humana) como los negativos (útero humano) más tejidos teñidos con anticuerpos irrelevantes y con solución salina.

Las áreas extensivas de la corteza frontal y múltiples niveles a través de la corteza frontal se examinaron con especial énfasis en las láminas. El resto del tejido cerebral en las rebanadas también se examinó para cualquier otra lesión. Se tomaron microfotografías representativas. Las secciones teñidas con H&E, plata, TUNEL y AC3 se examinaron cualitativamente por el Patólogo de estudio, un patólogo veterinario certificado por el American College of Veterinary Pathologists (ACVP). La incidencia y la gravedad de las lesiones (presencia de apoptosis y lesión celular) se puntuaron usando el sistema de puntuación aceptado por la industria: 0 = normal, 1 = mínimo, 2 = suave, 3 = moderado; y 4 = grave.

La puntuación de gravedad de los descubrimientos relacionados con el tratamiento se presenta en la Tabla 34. Hubo lesiones neuroapoptóticas abundantes de la corteza presentes en el grupo tratado con ketamina, mientras que hubo mínimos cambios vistos en los grupos tratados con dexmedetomidina, particularmente en el grupo de dosis baja

(terapéutica).

Tabla 11.

Grupo	Tratamiento	Dosis	Cerebros fetales examinados	HE	Plata	Caspasa 3 activada	TUNEL
1	Jaula control	Sin tratar	5	0,0±0,0	0,6±0,6	0,8±0,6	0,0±0,0
2	Ketamina	20mg/kg im + 20-50 mg/kg/h	5	1,9±1,2	2,0±0,8	3,5±0,7	2,9±1,1
3	Dexmedetomidina	3 ug/kg x 10min + 3 ug/kg/h	5	0,1±0,3	1,0±1,1	1,4±0,6	0,1±0,2
4	Dexmedetomidina	30 mg/kg + 30 mg/kg/h	5	0,0±0,1	0,4±0,6	1,8±0,9	0,8±0,9

La puntuación de gravedad de los descubrimientos relacionados con el tratamiento se presenta en la Tabla 11. Las microfotografías de tinción con TUNEL de las cortezas frontales se muestran en la Figura 1. Las microfotografías de tinción con AC3 de las cortezas frontales se muestran en las Figuras 2 y 3. Las microfotografías de tinción de plata de las cortezas frontales se muestran en la Figura 4.

En el Grupo 1, los cerebros sin tratar, la examinación de las secciones teñidas de HE, plata, TUNEL y AC3 de la corteza frontal demostraron ninguna o raras, células esporádicamente dañadas y apoptóticas en las capas de la corteza frontal. Hubo algo de tinción AC3 nuclear positiva de baja intensidad particularmente en la materia blanca, que es indicativo del desarrollo normal del feto. También hubo unas pocas células positivas a TUNEL en otras áreas del cerebro, pero no hubo diferencias entre los cerebros control y tratados.

En el grupo 2, el grupo tratado con ketamina, la examinación de las secciones de HE, Plata, TUNEL y AC3 de la corteza frontal demostraron un número moderado a grande de células dañadas y apoptóticas que aumentó drásticamente en comparación con los cerebros sin tratar y tratados con dexmedetomidina. AC3 marca neuronas que se están sometiendo a degeneración apoptótica después de la exposición a fármacos apoptogénicos incluyendo isoflurano. Las células teñidas con AC3 son también las mismas células que se tiñen por tinciones de plata que marcan células que están muertas o muriendo. AC3 también revela si las células están en un estado temprano o avanzado de degeneración y qué tipo de célula se está sometiendo a degeneración (Bambrink, 2010). En estados tempranos, hay proteína AC3 abundante en el cuerpo y los procesos celulares, por lo tanto la célula degenerada puede visualizarse microscópicamente. Después de la muerte celular, el cuerpo celular se vuelve condensado y redondeado.

Ambas de estas morfologías fueron abundantemente visibles en cerebros tratados con ketamina pero fueron mínimamente visibles en los cerebros tratados con dexmedetomidina. Las lesiones vistas en este estudio se caracterizaron por una cantidad multifocal moderada de restos necrolíticos, axones degenerados y cuerpos celulares y núcleos apoptóticos en las capas de las láminas I-VI de la corteza con la tinción más intensa en las capas I y II. Los tipos celulares afectados incluían células con la morfología y los patrones de arborización de interneuronas inhibitorias ácido y-aminobutírico-érgicas (capa II) y neuronas piramidales pequeñas (probablemente glutamatéricas, que se cree que proyectan las neuronas visuales en el hemisferio contralateral (Bambrink, 2010). Las neuronas multipolares grandes afectadas multipolares (comúnmente en las capas V y VI), las neuronas piramidales pequeñas (capas IV y V) e interneuronas en la capa II también fueron evidentes.

Estas observaciones son muy similares a aquellas descritas por Bambrink, 2010 con macacos Rhesus tratados con isoflurano. También hubo células AC-3 positivas esporádicas dispersadas en la materia blanca más profunda en todos los grupos, incluyendo el control.

En el Grupo 3, el grupo de dexmedetomidina de dosis más baja, la examinación de las secciones de HE, Plata, TUNEL y AC3 de la corteza frontal demostraron un número bajo de células dañadas y apoptóticas en comparación con los cerebros tratados con ketamina. Las lesiones se caracterizaron por una cantidad multifocal suave de restos necrolíticos, axones degenerados y cuerpos celulares y núcleos apoptóticos de la 1ª y la 2ª capas de la corteza. Estaban implicados los mismos tipos celulares como se vio con la ketamina, solamente los números se redujeron marcadamente en comparación con la ketamina. Su incidencia y su gravedad también fueron menos que aquellas vistas con la dosis más alta de dexmedetomidina.

En el Grupo 4, el grupo de dexmedetomidina de dosis más alta, la examinación de las secciones de HE, Plata, TUNEL y AC3 de la corteza frontal demostraron un número bajo de células dañadas y apoptóticas que aumentó en comparación con los cerebros tratados con ketamina. Las lesiones se caracterizaron por una cantidad multifocal suave de restos necrolíticos, axones degenerados y cuerpos celulares y núcleos apoptóticos de la 1ª y la 2ª capas de la corteza. Estaban implicados los mismos tipos celulares como se vio con la ketamina, solamente los números se redujeron marcadamente en comparación con la ketamina.

Los resultados de este estudio indican que el tratamiento con 20 mg/kg IM + 20-50 mg/kg/h de ketamina se asoció a neuroapoptosis marcada y daño celular con necrosis principalmente en las capas I y II de la corteza. Esto fue una lesión difusa y uniforme multifocal a difusa que se extendía a lo largo de la corteza frontal incluyendo las capas I-VI, pero principalmente en las capas 1 y 2. No hubo lesiones neuroapoptóticas significativas presentes en el grupo sin tratar. En los animales que reciben dexmedetomidina no hubo a mínima neuroapoptosis presente después de 3 ug/kg x 10 min + 3 ug/kg/h o 30 ug/kg x 30 min + 3 ug/kg/h. Las lesiones fueron menos graves en los animales de baja dosis, indicativo de una dosis de respuesta y las lesiones fueron claramente mucho menos graves que los animales tratados con ketamina. Estos descubrimientos sugieren que la dexmedetomidina no se asocia a neuroapoptosis significativa a la dosis baja.

Ejemplo 3: Estudio de los datos farmacocinéticos de dexmedetomidina en pacientes pediátricos

Los datos del Ejemplo 1 se incluyeron para pacientes quienes recibieron tratamiento con dexmedetomidina y tuvieron al menos 1 concentración en plasma medible con la dosificación asociada y la información de momentos de muestras. Los únicos sujetos incluidos estaban en el estudio de la población original de 30 pacientes del Ejemplo 1. En el estudio del Ejemplo 1, la sangre se recogió en 6 o 7 veces designadas por el protocolo para sujetos basándose en la edad y el peso del sujeto. En el estudio del Ejemplo 1, se recogieron muestras de sangre (0,15 ml) para análisis farmacocinéticos a través de una línea venosa o arterial central o periférica salvo que el acceso no estuviera disponible, en cuyo caso las muestras se recogieron a través de una extracción capilar (punción en el talón). Cuando fuera apropiado, las muestras de sangre se extrajeron a un lado opuesto del sitio de infusión. Los sujetos en el Grupo I quienes pesaron menos de 2 kg se extrajeron sangre al final de la dosis de carga, 10 a 14 h después del inicio de la infusión de mantenimiento, al final de la infusión de mantenimiento, 10 a 30 minutos después del mantenimiento y 3 a 4 h y 6 a 10 h después del mantenimiento. Los sujetos en el Grupo I que pesaron al menos 2 kg se extrajeron sangre al final de la dosis de carga, 4 a 8 y 10 a 14 h después del inicio de la infusión de mantenimiento, al final de la infusión de mantenimiento y 10 a 30 minutos después del mantenimiento y 1 a 2 h y 6 a 10 h después del mantenimiento. Los sujetos en el Grupo II se extrajeron sangre al final de la dosis de carga, 4 a 8 h después del inicio de la infusión de mantenimiento, al final de la infusión de mantenimiento, 10 a 30 minutos después del mantenimiento y 1 a 2 h, 3 y 4 h y 6 a 10 h después del mantenimiento.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos etiquetados que contienen heparina como anticoagulante. Se usó un procedimiento validado de cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas en tándem para la cuantificación de dexmedetomidina en plasma humano. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue 29,97 pg/ml para el estudio del Ejemplo 1. La Figura 5 presenta gráficos lineales de concentraciones de dexmedetomidina frente al tiempo desde el inicio de la infusión de dosis de carga para cada grupo de tratamiento en el Ejemplo 1.

En la Figura 6, se muestran gráficos lineales de concentraciones de dexmedetomidina frente al tiempo desde el final de la infusión de mantenimiento para cada grupo de tratamiento. Basándose en las concentraciones medidas después del final de la infusión, estos gráficos sugieren que un modelo de 2 compartimentos sería probablemente adecuado para describir estos datos. Aunque este descubrimiento es consistente con un informe previo que describe la farmacocinética de la población para la determinación en bebés, se examinaron adicionalmente otros tipos de modelos.

La Figura 7 muestra un gráfico disperso semilogarítmico de concentraciones en plasma de dexmedetomidina de dosis normalizadas frente al tiempo desde el final de la infusión de mantenimiento estratificado por estudio. Se usan ranuras de suavizado para ilustrar la tendencia con el tiempo en cada grupo de tratamiento. Parece haber una tendencia hacia concentraciones de dexmedetomidina normalizadas a dosis más altas en el grupo de dosis más baja (0,05 g/kg + 0,05 mg/kg/h) del estudio del Ejemplo 1, sin embargo, el patrón es menos evidente en los grupos de dosis 0,10 g/kg + 0,10 mg/kg/h y 0,20 g/kg + 0,20 mg/kg/h.

REIVINDICACIONES

1. Dexmedetomidina para su uso en la sedación o la analgesia en un paciente pediátrico en necesidad de la misma, en la que el paciente pediátrico tiene de 20 semanas de edad gestacional a 44 semanas de edad gestacional; en la que la administración de la dexmedetomidina comprende una primera dosis de carga administrada durante un periodo de tiempo de 10 a 20 minutos antes de una segunda dosis de mantenimiento, en la que la dosis de carga es 0,4 µg/kg o menor, en la que la segunda dosis de mantenimiento la dexmedetomidina se administra como una dosis intravenosa continua al paciente pediátrico a una concentración de entre 0,005 µg/kg/hora a 0,25 µg/kg/hora; y en la que la dexmedetomidina se administra como una infusión continua durante un periodo de tiempo menor de 36 horas.
2. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dexmedetomidina se administra como una dosis continua durante un periodo de tiempo de entre 6 y 24 horas.
3. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente pediátrico se intuba antes de, durante o después de la administración de dexmedetomidina.
4. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente pediátrico está críticamente enfermo.
5. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dexmedetomidina se administra antes de la cirugía.
6. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en la que la dexmedetomidina se administra después de la cirugía.
7. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la dexmedetomidina se administra después de derivación cardiopulmonar.
8. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración de dexmedetomidina reduce la necesidad de medicación de rescate.
9. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la medicación de rescate es un sedante; o en la que la medicación de rescate es un analgésico.
10. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la dexmedetomidina se administra en una cantidad eficaz para reducir una incidencia de daño neurológico.
11. Dexmedetomidina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente pediátrico tiene una edad gestacional de entre 28 semanas y 44 semanas.

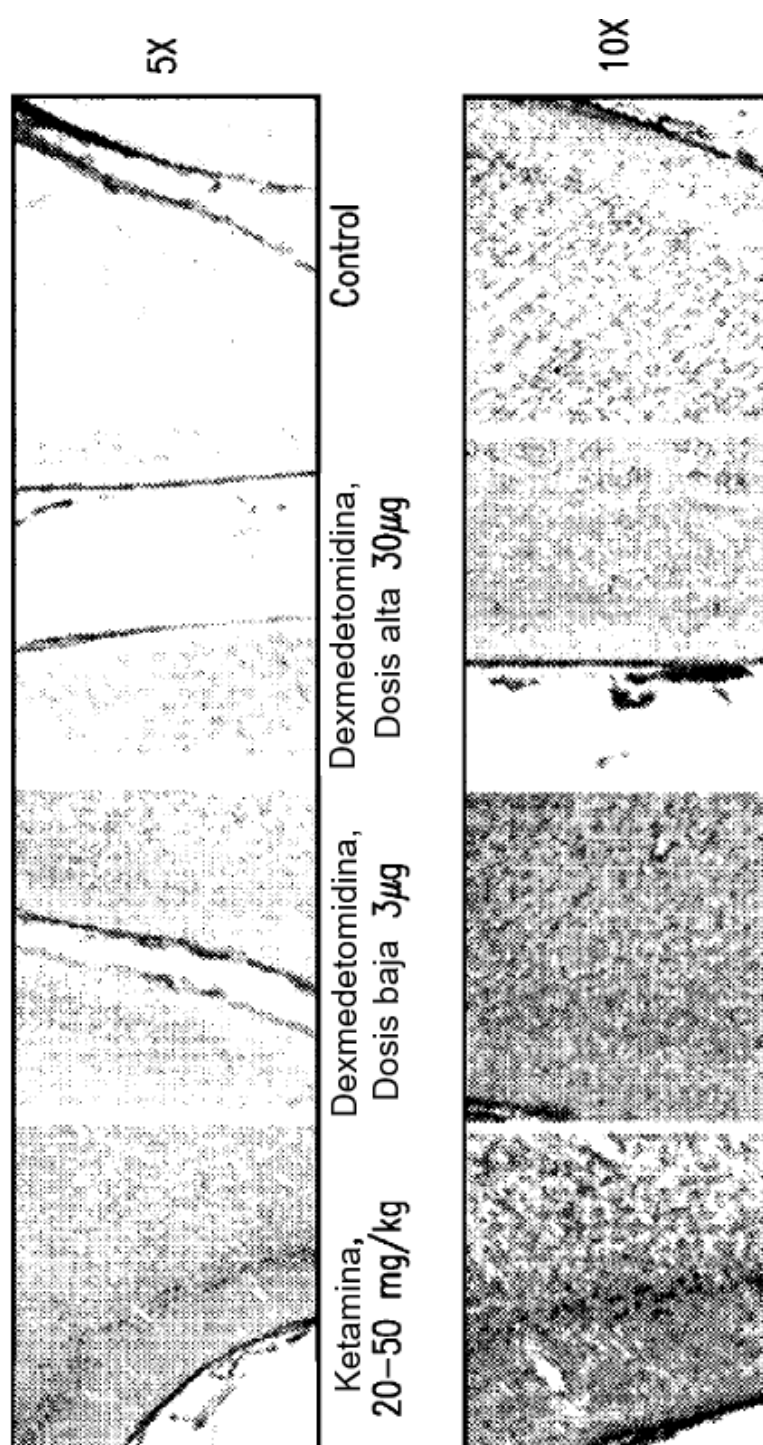


Figura 1

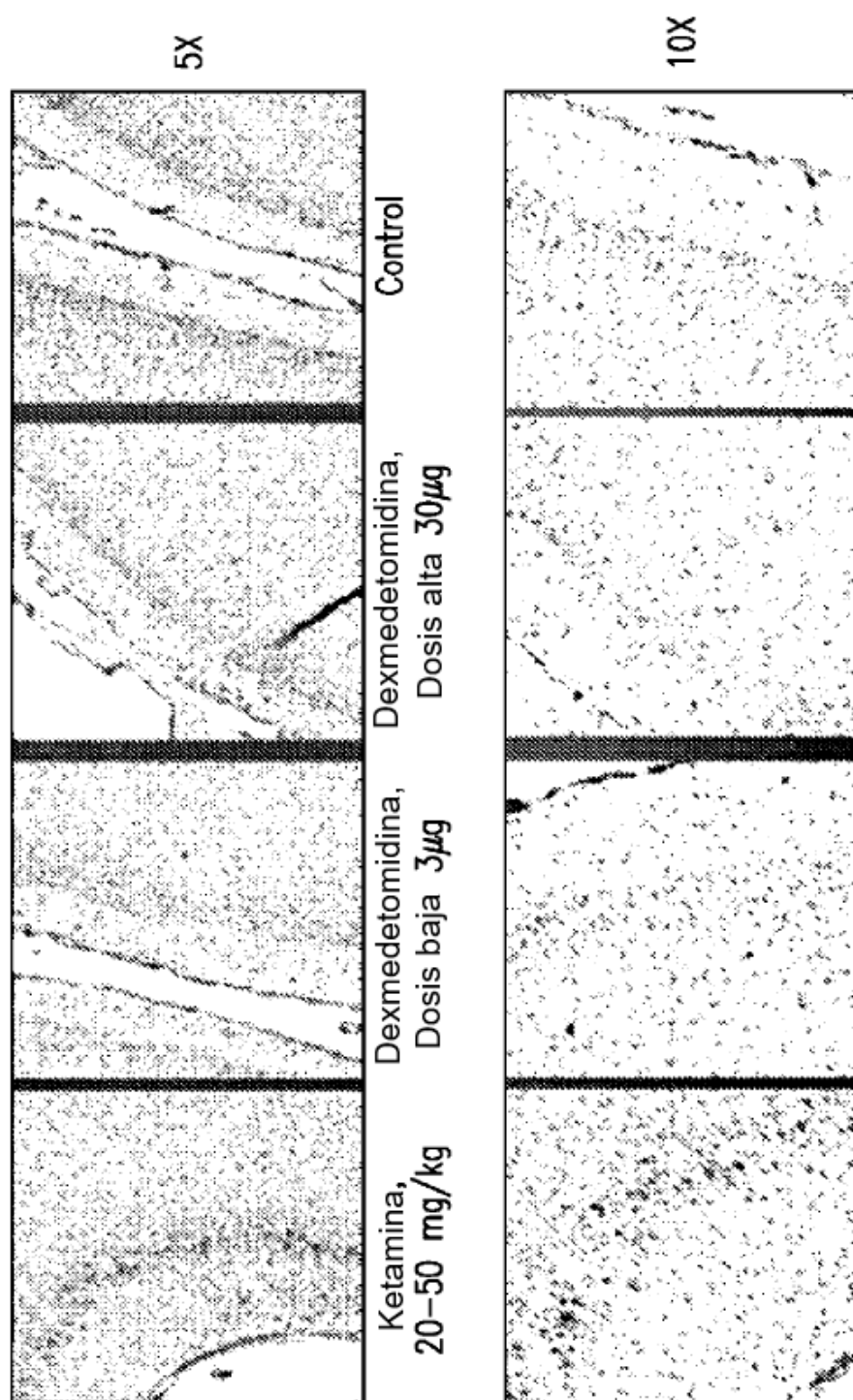


Figura 2

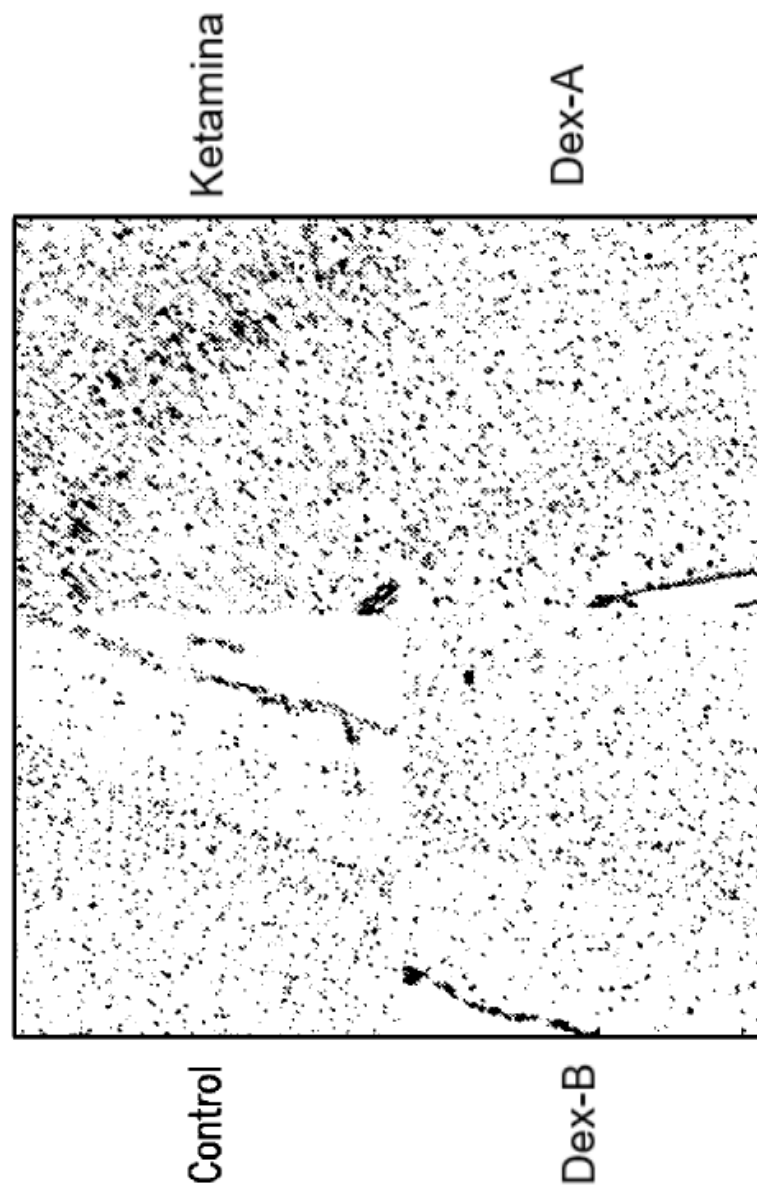


Figura 3

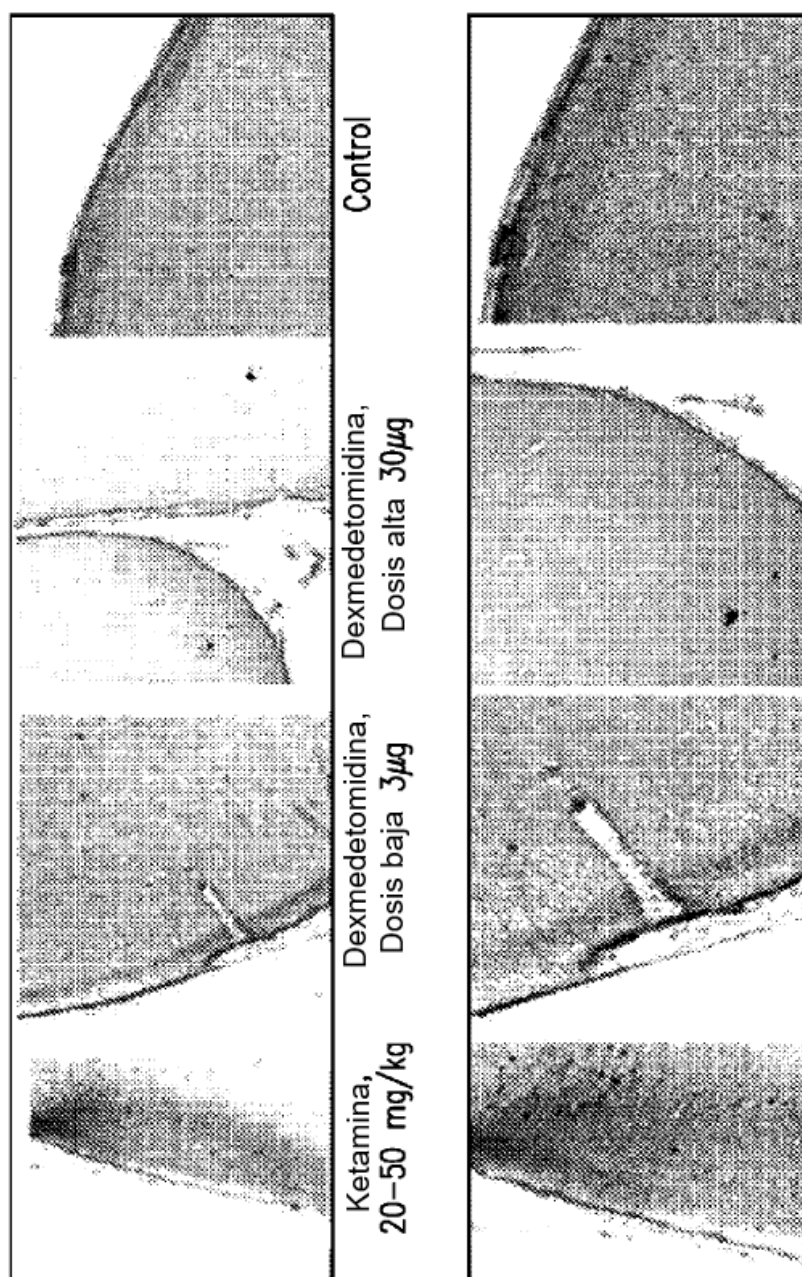


Figura 4

Figura 5

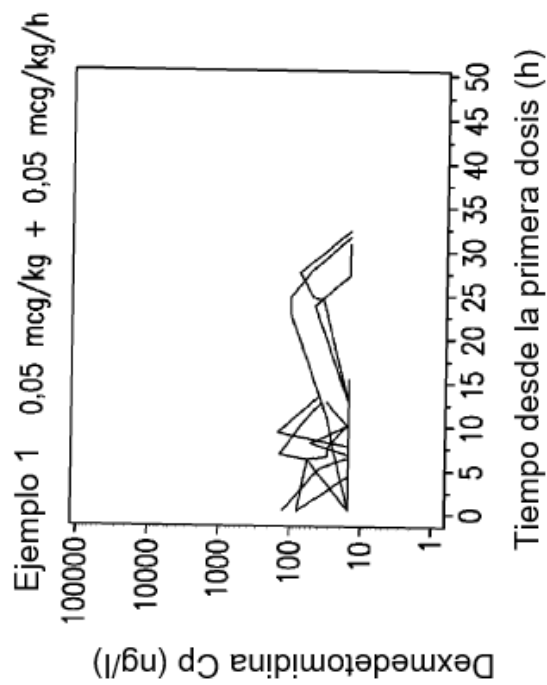
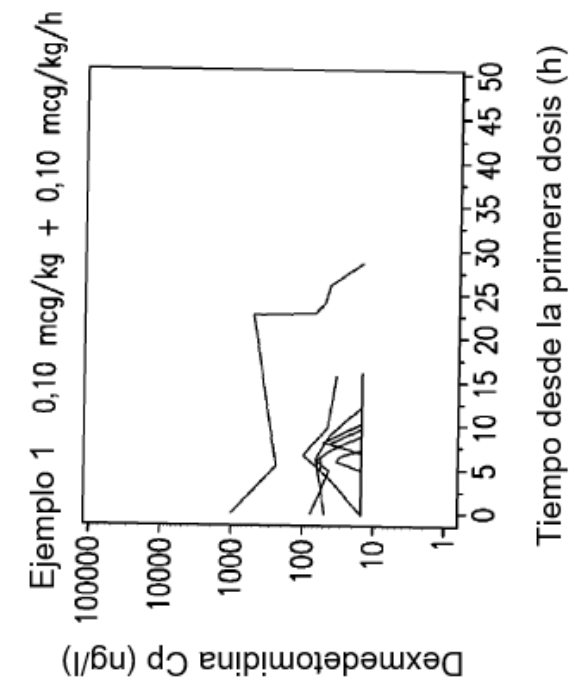


Figura 5 (continuada)

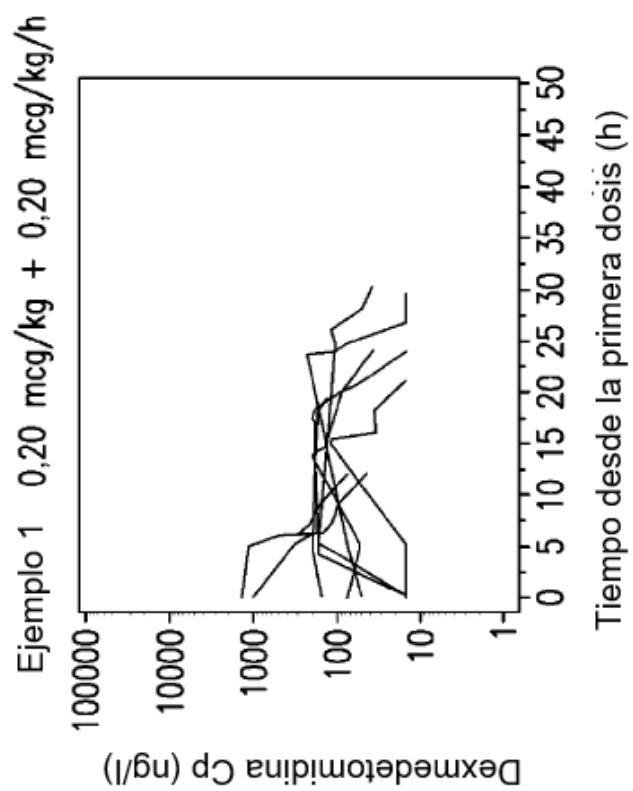


Figura 6

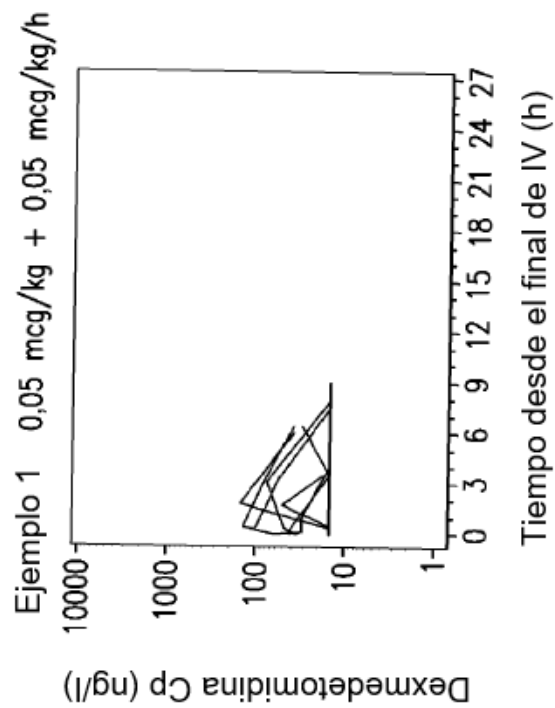
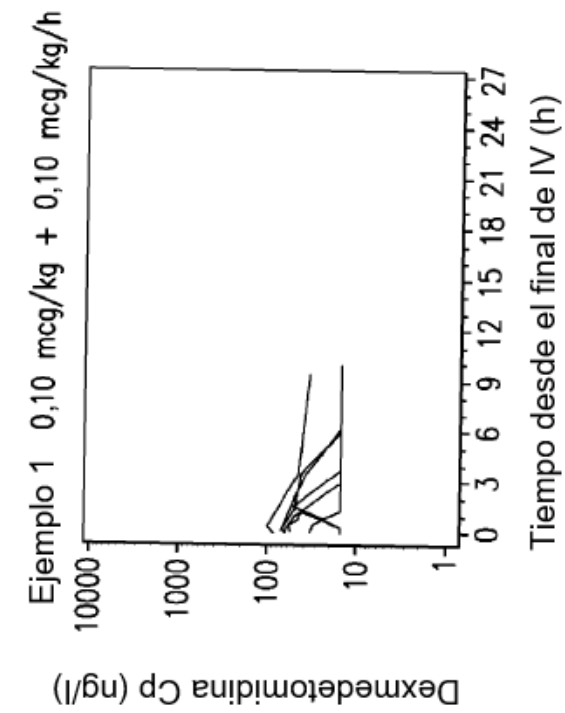


Figura 6 (continuada)

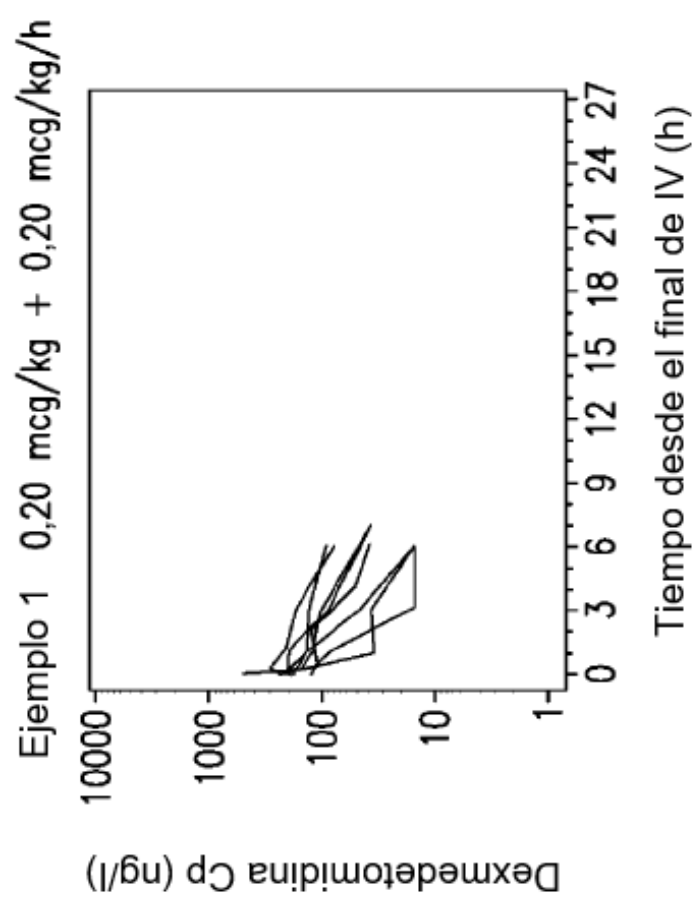


Figura 7

