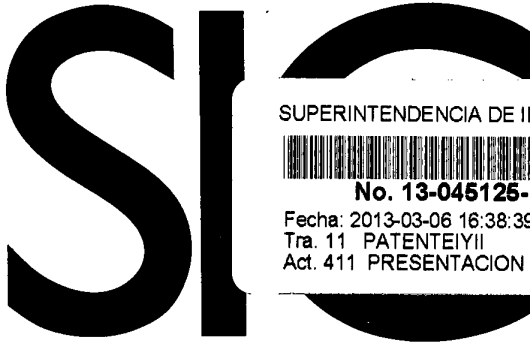




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-045125- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 16:38:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **13-45125**

FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ HOSPIRA, INC.

DOMICILIO _____ LAKE FOREST, IL, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

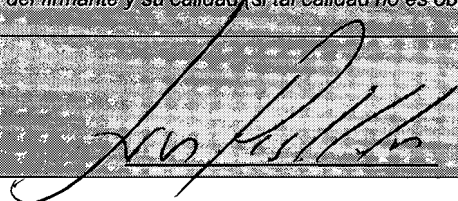
74. APODERADO _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

AS. 124.106

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/042940	Fecha 18.06.2012
Publicación Internacional No.		SIN PUBLICAR	Fecha
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
1. HOSPIRA, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		275 North Field Drive, 60045	No. TELÉFONO
CIUDAD		Lake Forest	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		IL	NACIONALIDAD O US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ROYCHOWDHURY		Priyanka	IN
2. CEDERGREN		Robert A.	US
3.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. US		CA	San Rafael 100 Man Center Drive, Apt. 63, 94903
2. US		IL	Libertyville 310 Cypress Lane, 60048
3.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	13/343,672 2012.01.04
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-5172	Fecha: 26.02.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 3-43		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 9		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama la prioridad para la Solicitud Norteamericana No. de Serie 13/343,672 presentada el 4 de Enero de 2012, el contenido de la cual se incorpora por este medio por referencia en su totalidad.

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones premezcladas, listas para el paciente, de dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se pueden utilizar, por ejemplo, en el cuidado perioperativo o para la sedación.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol racémico que es conocido bajo el nombre medetomidina, es un agonista α_2 -adrenoceptor potente y selectivo. La medetomidina ha sido utilizada como un agente antihipertensivo y como un agente analgésico sedante. Adicionalmente se ha observado que este compuesto también posee efectos ansiolíticos y por consiguiente se puede utilizar en el tratamiento de la ansiedad general, el desorden de pánico y diversos tipos de síntomas de supresión.

El d-enantiómero de medetomidina, el nombre genérico del cual es dexmedetomidina, se describe en la Patente Norteamericana No. 4,910,214 como un agonista α_2 -adrenoceptor para la sedación/analgesia general y el tratamiento de hipertensión o ansiedad. Las Patentes Norteamericanas Nos. 5,344,840 y 5,091,402 discuten la dexmedetomidina en el uso perioperativo y epidural, respectivamente. Por ejemplo, cuando se utiliza en el cuidado perioperativo, la dexmedetomidina puede reducir la cantidad de anestésico necesaria para anestesiarse un paciente. Adicionalmente, la Patente Norteamericana No. 5,304,569 discute el uso de la dexmedetomidina en el tratamiento de glaucoma, y la Patente Norteamericana No. 5,712,301 discute el uso de la dexmedetomidina para la prevención de la neurodegeneración causada por el consumo de etanol. Además, la Patente Norteamericana No. 6,716,867 divulga métodos de sedar un paciente mientras está en una unidad de cuidados intensivos mediante la administración de dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al paciente.

La dexmedetomidina se puede administrar a un paciente de diversos

modos. Por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 4,544,664 y 4,910,214 divulgan la administración de dexmedetomidina por medio de rutas parenterales, intravenosas, y orales. La Patente Norteamericana No. 4,670,455 describe la administración intramuscular e intravenosa, mientras que las Patentes Norteamericanas Nos. 5,124,157 y 5,217,718 describen un método y dispositivo para administrar dexmedetomidina a través de la piel. Adicionalmente, la Patente Norteamericana No. 5,712,301 afirma que la dexmedetomidina se puede administrar por vía transmucosa.

Hasta la fecha, la dexmedetomidina se ha proporcionado como un concentrado que se debe diluir antes de la administración a un paciente. El requerimiento de una etapa de dilución en la preparación de la formulación de dexmedetomidina se asocia con costos adicionales e inconveniencia, así como con el riesgo de posible contaminación o sobredosis debido al error humano. De esta manera, una formulación de dexmedetomidina que evite el gasto, la inconveniencia, el retardo y el riesgo de contaminación o sobredosis proporcionarían ventajas significativas sobre las formulaciones concentradas actualmente disponibles.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas premezcladas de dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se formulan para la administración a un paciente, sin la necesidad de reconstituir o diluir la composición antes de la administración. De esta manera, las composiciones de la presente invención se formulan como una composición premezclada que comprende dexmedetomidina.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada es un líquido que comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de entre aproximadamente 0.05 µg/mL y aproximadamente 15 µg/mL.

En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada es un líquido que comprende dexmedetomidina en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL.

En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina mezclada o disuelta en una solución salina de cloruro de sodio.

En ciertas modalidades, la composición de dexmedetomidina

premezclada se dispone dentro de un recipiente o contenedor sellado.

En ciertas modalidades, la composición de dexmedetomidina se dispone en un contenedor o recipiente y se formula como una premezcla.

En ciertas modalidades, la composición de dexmedetomidina premezclada se dispone dentro de un contenedor sellado como un volumen total de aproximadamente 20 mL, 50 mL o 100 mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de entre aproximadamente 0.05 µg/mL y aproximadamente 15 µg/mL, y cloruro de sodio en una concentración de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 2.0 por ciento en peso.

En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL y cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 0.90 por ciento en peso.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención se formulan como una composición farmacéutica para la administración a un sujeto para la sedación, analgesia o tratamiento de ansiedad o hipertensión.

La presente invención también se refiere al tratamiento perioperativo de un paciente para reducir la respuesta del sistema nervioso autónomo a los estímulos durante una operación mediante la administración de una composición de dexmedetomidina de la invención.

En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como un analgésico ansiolítico a un paciente. En ciertas modalidades, la composición se puede administrar como una premedicación antes de una operación con o sin la administración de una cantidad de un anestésico efectivo para lograr un nivel deseado de anestesia local o general.

En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como un sedante. En ciertas modalidades, la composición se administra preoperatoriamente para potenciar el efecto de un anestésico, en donde la administración de la composición reduce la cantidad de anestésico requerida para

lograr un nivel deseado de anestesia.

En ciertas modalidades de la presente invención, la composición de dexmedetomidina premezclada se administra parenteralmente como un líquido, oralmente, por vía transdérmica, por vía intravenosa, por vía intramuscular, subcutáneamente, o por medio de una bomba implantable.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

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

(4.1) Definiciones;

(4.2) Formulaciones farmacéuticas; y

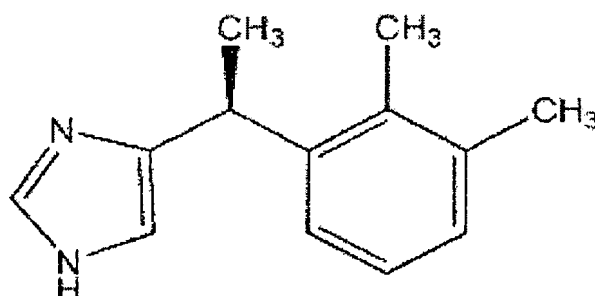
(4.3) Métodos de uso de las composiciones de dexmedetomidina premezcladas.

4.1 Definiciones

Los términos utilizados en esta especificación generalmente tienen sus significados ordinarios en el arte, dentro del contexto de esta invención y en el contexto específico donde se utiliza cada término. Ciertos términos se discuten debajo, o en otro sitio en la especificación, para proporcionar una guía adicional al practicante en describir las composiciones y métodos de la invención y cómo hacerlos y utilizarlos.

De acuerdo con la presente invención, el término “dexmedetomidina” según se utiliza aquí se refiere a un estereoisómero dextro-rotatorio ópticamente activo, sustancialmente puro, de medetomidina, como la base libre o sal farmacéuticamente aceptable. En una modalidad no limitativa, la dexmedetomidina tiene la fórmula (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol. Una sal farmacéuticamente aceptable de dexmedetomidina puede incluir ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético,

ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico. Preferiblemente, la sal de dexmedetomidina es HCl de dexmedetomidina. En otras modalidades no limitativas, la dexmedetomidina comprende la estructura bosquejada debajo en la Fórmula I:



El término “premezcla” según se utiliza aquí se refiere a una formulación farmacéutica que no requiere reconstitución o dilución antes de la administración a un paciente. Por ejemplo, en contraste a las formulaciones no premezcladas de dexmedetomidina, las composiciones premezcladas aquí provistas son adecuadas para la administración a un paciente sin dilución por, por ejemplo, un médico, un personal del hospital, un cuidador, un paciente o cualquier otro individuo.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención se pueden formular como composiciones “listas para el uso” que se refieren a composiciones premezcladas que son adecuadas para la administración a un paciente sin dilución. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención están “listas para el uso” tras la remoción de las composiciones a partir de un recipiente o contenedor sellado.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención se pueden formular como una “dosificación de un solo uso”, lo cual se refiere a una composición premezclada que se dispone dentro de un recipiente o contenedor sellado como una formulación de una dosis por contenedor o recipiente.

De acuerdo con la invención, un “sujeto” o “paciente” es un humano, un mamífero no humano o un animal no humano. Aunque el sujeto animal es preferiblemente un humano, los compuestos y las composiciones de la invención también tienen aplicación en la medicina veterinaria, por ejemplo, para el tratamiento de especies domesticadas tales como caninos, felinos, y diversas

otras mascotas; especies de animales de granja tales como bovinos, equinos, ovinos, cabrunos, porcinos, etcétera; animales salvajes, por ejemplo, en su hábitat natural o en un jardín zoológico; y especie aviarias, tales como pollos, pavos, codorniz, pájaros cantores, etcétera.

El término “purificado” como se utiliza aquí se refiere al material que se ha aislado bajo condiciones que reducen o eliminan la presencia de materiales no relacionados, es decir, contaminantes, incluyendo materiales nativos a partir de los cuales se obtiene el material. Como se utiliza aquí, el término “sustancialmente libre” se utiliza operativamente, en el contexto de la experimentación analítica del material. Preferiblemente, el material purificado sustancialmente libre de contaminantes es al menos 95% puro; más preferiblemente, al menos 97% puro, y más preferiblemente todavía al menos 99% puro. La pureza se puede evaluar, por ejemplo, mediante cromatografía o cualquier otro método conocido en el arte. En una modalidad específica, purificado significa que el nivel de contaminantes está debajo de un nivel aceptable para las autoridades reguladoras para la administración segura a un animal humano o no humano.

El término “farmacéuticamente aceptable”, cuando se utiliza con respecto a las composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a las entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un humano. Preferiblemente, como se utiliza aquí, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno estatal o listado en la Farmacopea Norteamericana u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente en humanos. El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, agente de dispersión o vehículo con el cual se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites. Por ejemplo, el agua, las soluciones acuosas, las soluciones salinas, la dextrosa acuosa o las soluciones de glicerol se pueden emplear como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en, por ejemplo, “Remington's Pharmaceutical Sciences” por Philip P. Gerbino, Edición 21 (o ediciones previas).

El término “composición farmacéutica” según se utiliza de conformidad con la presente invención se refiere a composiciones que se pueden formular en cualquier manera convencional utilizando uno o más excipientes o portadores

farmacéuticamente aceptables. Un excipiente o portador “farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza aquí, significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o un gobierno estatal, o según se lista en la Farmacopea Norteamericana u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

El término “dosificación” pretende abarcar una formulación expresada en términos de $\mu\text{g/kg/día}$, $\mu\text{g/kg/hr}$, mg/kg/día o mg/kg/hr . La dosificación es la cantidad de un ingrediente administrado de conformidad con un régimen de dosificación particular. Una “dosis” es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en una unidad de volumen o masa, por ejemplo, una dosis de unidad absoluta expresada en mg o μg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la formulación, por ejemplo, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v), o masa por (m/m). Los dos términos están íntimamente relacionados, ya que una dosificación particular resulta del régimen de administración de una dosis o múltiples dosis de la formulación. El significado particular en todo caso será aparente a partir del contexto.

Los términos “dosis terapéuticamente efectiva”, “cantidad efectiva” y “cantidad terapéuticamente efectiva” se refieren a una cantidad suficiente para producir el efecto deseado.

En algunas modalidades no limitativas, una “dosis terapéuticamente efectiva” significa una cantidad suficiente para reducir por al menos aproximadamente 15%, preferiblemente por al menos 50%, más preferiblemente por al menos 90%, y más preferiblemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para causar una mejora en una condición clínicamente significativa en el huésped. Estos parámetros dependerán de la severidad de la condición que se trata, otras acciones, tales como una modificación de la dieta, que se implementan, el peso, la edad, y el sexo del sujeto, y otros criterios, que se pueden determinar fácilmente de acuerdo con la buena práctica médica estándar por aquellos de habilidad en el arte.

En otras modalidades no limitativas, una respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (por ejemplo, un médico) reconocerá como una respuesta efectiva a la terapia. De esta manera, una respuesta terapéutica generalmente será una inducción de un efecto deseado, tal como, por ejemplo, la sedación o analgesia.

El término “aproximadamente” como se utiliza aquí significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular según se determina por uno de habilidad ordinaria en el arte, el cual dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, 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 el arte. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un rango de hasta 20%, preferiblemente hasta 10%, más preferiblemente hasta 5%, y más preferiblemente todavía hasta 1% de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a los procesos o sistemas biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor.

4.2 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas mediante la mezcla con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades no limitativas, los compuestos o las composiciones se proporcionan en una cantidad terapéuticamente efectiva a un animal, tal como un mamífero, preferiblemente un humano, en necesidad de tratamiento los mismos para inducir un efecto sedante, ansiolítico, analgésico, o anestésico.

En ciertas modalidades no limitativas, la dexmedetomidina se formula como una composición, en donde la dexmedetomidina es el único ingrediente terapéuticamente activo presente en la composición. En otras modalidades no limitativas, la dexmedetomidina se formula como una composición, en donde la dexmedetomidina se formula en combinación con al menos uno o más ingredientes terapéuticamente activos distintos. La formulación preferiblemente es adecuada para la administración parenteral, incluyendo, pero no limitado a, la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal; sin embargo, también se contemplan las formulaciones adecuadas para otras rutas de administración tales como la oral, intranasal, a través de la mucosa o transdérmica.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable, tal como, por ejemplo, la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraperitoneal, incluyen dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones

inyectables estériles. En todos los casos, la forma puede ser estéril y puede ser fluida hasta el grado que exista una fácil inyectabilidad. Puede ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y se puede preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y fungosidades. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, solución salina, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. Las prevenciones de la acción de los microorganismos se puede conseguir por diversos agentes antibacteriales y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico, y similares.

En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoesterato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando la dexmedetomidina en las cantidades requeridas en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerado anteriormente, según se requiera, seguido por la esterilización terminal o por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son; secado al vacío y la técnica de deshidratación por congelación, los cuales producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

Preferiblemente la formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la formulación son amortiguadores tales como el amortiguador de citrato, amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato, y amortiguador de bicarbonato; aminoácidos; urea; alcoholes; ácido ascórbico; fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina sérica, colágeno, y gelatina; sales tales como EDTA o EGTA, y cloruro de sodio;

liposomas; polivinilpirolidona; azúcares, tales como dextrano, manitol, sorbitol, y glicerol; propilenglicol y polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000, PEG-6000); glicerol; glicina; lípidos; conservadores; agentes de suspensión; estabilizadores; y tintes. Según se utiliza aquí, el término "estabilizador" se refiere a un compuesto opcionalmente utilizado en las composiciones farmacéuticas de la presente invención para evitar la necesidad de sales de sulfito e incrementar la vida en almacenamiento. Ejemplos no limitativos de los estabilizadores incluyen los antioxidantes. Los sistemas amortiguadores para el uso con las formulaciones incluyen amortiguadores de citrato; acetato; bicarbonato; y fosfato.

La formulación también puede contener un detergente no iónico. Los detergentes no iónicos preferidos incluyen Polisorbato 20, Polisorbato 80, Tritón X-100, Tritón X-114, Nonidet P-40, Octil α -glucósido, Octil β -glucósido, Brij 35, Pluronic, y Tween 20.

Las formulaciones parenterales de la presente invención pueden ser esterilizadas. Ejemplos no limitativos de técnicas de esterilización incluyen filtración a través de un filtro que retiene bacterias, esterilización terminal, incorporación de agentes de esterilización, irradiación, y calentamiento.

La ruta de administración puede ser oral o parenteral, incluyendo intravenosa, subcutánea, intra-arterial, intraperitoneal, oftálmica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital, intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica, o por medio de la inhalación.

La administración de las formulaciones parenterales anteriormente descritas puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo de la preparación, o se pueden administrar mediante administración intravenosa o intraperitoneal a partir de un recipiente que es externo (por ejemplo, una bolsa intravenosa) o interno (por ejemplo, un implante bioerosionable, una parte bioartificial u órgano). Véase, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 4,407,957 y 5,798,113, cada una incorporada aquí por referencia en su totalidad. Los métodos y aparato de entrega intrapulmonar se describen, por ejemplo, en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,654,007, 5,780,014, y 5,814,607, cada una incorporada aquí por referencia en su totalidad. Otros sistemas de entrega parenteral útiles incluyen partículas de copolímero etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, entrega de bomba, entrega de células encapsuladas, entrega liposómica, inyección entregada por aguja, inyección sin

aguja, nebulizador, aerosol, electroporación, y parche transdérmico. Los dispositivos de inyector sin aguja se describen en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,879,327; 5,520,639; 5,846,233 y 5,704,911, las especificaciones de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Cualquiera de las formulaciones aquí descritas se puede administrar en estos métodos.

En todavía otra modalidad no limitativa, el compuesto terapéutico se puede entregar en un sistema de liberación controlada o sostenida. Por ejemplo, un compuesto o composición se puede administrar utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una modalidad, se puede utilizar una bomba (véase Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). En otra modalidad, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase Langer and Wise eds., 1974, Medical Applications of Controlled Release, CRC Press: Boca Raton, Fla; Smolen and Ball eds., 1984, Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Wiley, N.Y.; Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci, Rev. Macromol. Chem., 23:61; Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al, 1989, Ann. Neurol., 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105). En todavía otra modalidad, un sistema de liberación controlada se puede colocar en proximidad del objetivo terapéutico, es decir, el cerebro, requiriendo de esta manera sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, pp. 115-138).

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en 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 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 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 modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de entre aproximadamente 3.5 µg/mL y aproximadamente 4.5 µg/mL, o entre aproximadamente 3 µg/mL y aproximadamente 5 µg/mL, o entre aproximadamente 2.5 µg/mL y aproximadamente 5.5 µg/mL, o entre aproximadamente 2 µg/mL y aproximadamente 6 µg/mL, o entre aproximadamente 1.5 µg/mL y aproximadamente 6.5 µg/mL, o entre aproximadamente 1 µg/mL y aproximadamente 7 µg/mL, o entre aproximadamente 0.5 µg/mL y aproximadamente 10 µg/mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina en una concentración de aproximadamente 0.5 µg/mL, o aproximadamente 1 µg/mL, o aproximadamente 1.5 µg/mL, o aproximadamente 2 µg/mL, o aproximadamente 2.5 µg/mL, o aproximadamente 3 µg/mL, o aproximadamente 3.5 µg/mL, o aproximadamente 4 µg/mL, o aproximadamente 4.5 µg/mL, o aproximadamente 5 µg/mL, o aproximadamente 5.5 µg/mL, o aproximadamente 6 µg/mL, o aproximadamente 6.5 µg/mL, o aproximadamente 7 µg/mL, o aproximadamente 7.5 µg/mL, o aproximadamente 8 µg/mL, o aproximadamente 8.5 µg/mL, o aproximadamente 9 µg/mL, o aproximadamente 9.5 µg/mL, o aproximadamente 10 µg/mL, o aproximadamente 10.5 µg/mL, o aproximadamente 11 µg/mL, o aproximadamente 11.5 µg/mL, o aproximadamente 12 µg/mL, o aproximadamente 12.5 µg/mL, o aproximadamente 13 µg/mL, o aproximadamente 13.5 µg/mL, o aproximadamente 14 µg/mL, o aproximadamente 14.5 µg/mL, o aproximadamente 15 µg/mL, o aproximadamente 15.5 µg/mL, o aproximadamente 16 µg/mL, o aproximadamente 16.5 µg/mL, o aproximadamente 17 µg/mL, o aproximadamente 17.5 µg/mL, o aproximadamente 18 µg/mL, o aproximadamente 18.5 µg/mL o aproximadamente 19 µg/mL, o aproximadamente 19.5 µg/mL, o aproximadamente 20 µg/mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula como un líquido.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula en un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2. En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula en un pH de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7. En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula en un pH de entre aproximadamente 4.7 y aproximadamente 6.2. En una modalidad no limitativa preferida, la composición de dexmedetomidina premezclada se formula en un pH de entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 7.0.

En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada comprende dexmedetomidina mezclada o disuelta en una solución salina de cloruro de sodio. La solución salina puede comprender cloruro de sodio presente en una concentración de entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 10 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 5 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 3 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 2 por ciento en peso, o entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 1 por ciento en peso. En una modalidad preferida, no limitativa, el cloruro de sodio está presente en una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

En ciertas modalidades, el por ciento en peso de la solución salina es un por ciento peso/peso de la composición de la premezcla. En ciertas modalidades, el por ciento en peso de la solución salina es un por ciento peso/volumen de la composición de la premezcla.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de entre aproximadamente 0.05 µg/mL y aproximadamente 15

µg/mL, y cloruro de sodio en una concentración de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 2.0 por ciento en peso.

En otras modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención comprende dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL y cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 0.90 por ciento en peso.

En un ejemplo no limitativo, la solución de NaCl al 0.9% se formula mezclando 9.0 g de NaCl/1000 mL de agua. En ciertas modalidades, las composiciones de premezcla de la presente invención se formulan agregando 0.118 g de HCl de dexmedetomidina más 9.0 g de NaCl en los mismos 1000 mL de agua. Posteriormente la solución se puede mezclar con adición de solución de NaCl al 0.9% para lograr una concentración deseada de dexmedetomidina, por ejemplo, 4 µg/mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se dispone en un contenedor o un recipiente que puede mantener la esterilidad de, o prevenir la contaminación de, una composición de dexmedetomidina premezclada que está purificada o sustancialmente libre de cualquier contaminante. En ciertas modalidades no limitativas, el contenedor o recipiente es un recipiente o contenedor sellado.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina de la presente invención se dispone en un contenedor o recipiente y se formula como una premezcla.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se dispone en un contenedor o recipiente y se formula como una dosificación de un solo uso. En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se dispone en un contenedor o recipiente y se formula como una dosificación para uso múltiple.

En ciertas modalidades no limitativas, el contenedor o recipiente incluye, pero no se limita a, viales de vidrio (por ejemplo, pero no limitado a, viales de vidrio flint), ampollas, contenedores flexibles plásticos, por ejemplo, pero no limitado a, contenedores de PVC (cloruro de polivinilo), contenedores plásticos VisiV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), y contenedores de éter de copoliéster de

elastómero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), contenedores de resina CZ, contenedores de polipropileno y jeringas.

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

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

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 20 mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar

como un líquido en una alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 50 mL.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención se puede almacenar como un líquido en una alícuota que tiene un volumen total de aproximadamente 100 mL.

4.3 Métodos de Uso de las Composiciones de Dexmedetomidina Premezcladas

De conformidad con la invención, se proporcionan métodos para utilizar una composición de dexmedetomidina premezclada. En ciertas modalidades no limitativas, la presente invención proporciona el tratamiento preoperatorio de un paciente para reducir la respuesta del sistema nervioso autónomo a los estímulos durante una operación mediante la administración de una composición de dexmedetomidina de la invención, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,344,840. En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como un sedante. En ciertas modalidades, la composición se administra preoperatoriamente para potenciar el efecto de un anestésico, en donde la administración de la composición reduce la cantidad de anestésico requerida para lograr un nivel deseado de anestesia. En ciertas modalidades, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se pueden administrar como una premedicación de analgésico ansiolítico antes de la operación con o sin la administración de una cantidad de un anestésico efectivo para lograr un nivel deseado de anestesia local o general. En ciertas modalidades, las composiciones de dexmedetomidina de la presente invención se formulan como una composición farmacéutica para el uso en un método de sedación, analgesia o el tratamiento de ansiedad o hipertensión,

En ciertas modalidades no limitativas, el paciente tratado con la composición de dexmedetomidina premezclada de la invención es intubado. El paciente puede ser intubado antes de, durante, o después de la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada. El paciente puede ser intubado por la laringoscopia oral directa, endotraqueal, nasotraqueal o por rutas de fibra óptica, o por medio de traqueotomía, por ejemplo, mientras se trata en una unidad de cuidados intensivos (ICU), que, según se utiliza aquí se refiere a cualquier configuración que proporcione cuidados intensivos, como se describe, por

ejemplo, en la Patente Norteamericana No, 6,716,867. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden utilizar para sedar a un paciente en una unidad de cuidados intensivos lo que significa dar a un paciente calma y tratar las condiciones que afectan la comodidad del paciente, tal como el dolor y la ansiedad, en cualquier configuración que proporcione cuidados intensivos.

En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente como un tratamiento perioperativo. En ciertas modalidades, la composición se puede administrar como una premedicación antes de una operación. En ciertas modalidades, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden utilizar en la manufactura de un medicamento para el tratamiento perioperativo de mamíferos para reducir las respuestas del sistema nervioso autónomo a los estímulos estresantes durante una operación, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,344,840.

En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente como una anestesia auxiliar. Por ejemplo, la composición se puede administrar con o sin una cantidad de un anestésico efectivo para lograr un nivel deseado de anestesia local o general, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,344,840. En ciertas modalidades, la administración de las composiciones de la presente invención reduce la cantidad de anestésico requerida para lograr un nivel deseado de anestesia.

En otras modalidades no limitativas, el paciente tratado con la composición de dexmedetomidina premezclada está críticamente enfermo. En una modalidad, el paciente sufre de una o más condiciones médicas. En ciertas modalidades, la condición médica es un problema del pulmón, problema del cerebro, problema del corazón, problema del hígado, problema del riñón, problema del ojo o del oído, problema gastrointestinal, o problema de la piel. Ejemplos no limitativos de problemas del pulmón incluyen síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, displasia broncopulmonar, apnea de prematuridad, y neumotórax. Ejemplos no limitativos de problemas del cerebro incluyen hemorragia intraventricular, y parálisis cerebral. Ejemplos no limitativos de problemas del hígado incluyen ictericia. Ejemplos no limitativos de problemas del corazón incluyen conducto arterioso permeable. Ejemplos no limitativos de problemas del

ojo incluyen retinopatía de prematuridad, miopía, y estrabismo. Ejemplos no limitativos de otras condiciones médicas incluyen supresión de heroína, supresión de cocaína, síndrome de alcoholismo fetal, estatus de VIH positivo, y padecimiento de Tay-Sachs.

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

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

En otras modalidades no limitativas, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención se pueden administrar a un paciente para aminorar la presión intraocular, por ejemplo, en el tratamiento de glaucoma, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,304,569.

En ciertas modalidades, las composiciones de dexmedetomidina premezcladas de la presente invención no incluyen algún otro ingrediente activo, o agente terapéutico, aparte de la dexmedetomidina.

En ciertas modalidades no limitativas de la presente invención, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar como una sola dosis continua durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar por vía intravenosa por 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, y se puede administrar en una dosificación de entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 5 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 4.5 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 3 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 2.5 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 2 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 1.5 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$, o entre aproximadamente 0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ y aproximadamente 0.25 $\mu\text{g/kg/hr}$.

En otras modalidades no limitativas de la presente invención, la composición de dexmedetomidina premezclada se puede administrar como una dosis inicial seguida por una dosis de mantenimiento durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, la dosis inicial puede comprender la administración de la composición de dexmedetomidina premezclada en una primera cantidad de dosificación durante un primer periodo de tiempo, seguida por la administración de la dosis de mantenimiento en una segunda cantidad de dosificación durante un segundo periodo de tiempo. La dosis inicial se puede administrar durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 minutos, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 45 minutos, o entre aproximadamente 1 y

aproximadamente 60 minutos. Después de la dosis inicial, la dosis de mantenimiento se puede administrar durante un periodo de tiempo como se describe anteriormente para una sola dosis continua.

En ciertas modalidades no limitativas, la composición de dexmedetomidina premezclada, cuando se administra como una sola dosis inicial o de mantenimiento continua, se administra durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 7 días, o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 4 días, o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 36 horas, o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 horas.

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

Cuando se administra como una dosis inicial seguida por una dosis de mantenimiento, la dosis inicial y/o la dosis de mantenimiento puede ser una dosis de entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 5 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 4.5 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 3 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 2.5 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 2 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 1.5 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 1 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 0.5 µg/kg/hr, o entre aproximadamente 0.005 µg/kg/hr y aproximadamente 0.25 µg/kg/hr.

En una modalidad no limitativa preferida, la composición de dexmedetomidina premezclada se administra como una dosis inicial seguida por una dosis de mantenimiento, en donde la dosis inicial es aproximadamente 1 µg/kg/hr durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de entre aproximadamente 0.2 µg/kg/hr a

aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg/hr}$, más preferiblemente, entre aproximadamente 0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ a aproximadamente 0.7 $\mu\text{g/kg/hr}$.

En otras modalidades no limitativas preferidas, la composición de dexmedetomidina premezclada se administra como una dosis inicial seguida por una dosis de mantenimiento, en donde la dosis inicial es aproximadamente 0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ durante un periodo de aproximadamente 10 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de entre aproximadamente 0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ a aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg/hr}$, más preferiblemente, entre aproximadamente 0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ a aproximadamente 0.7 $\mu\text{g/kg/hr}$.

En ciertas modalidades no limitativas, la dosificación de la composición de dexmedetomidina premezclada administrada como una sola dosis inicial o de mantenimiento continua, se titula hasta que se logra un efecto deseado.

En algunos pacientes, la calidad de la sedación lograda administrando la composición de dexmedetomidina premezclada de la presente invención puede ser única. En un ejemplo no limitativo, un paciente sedado por la composición de dexmedetomidina premezclada es despertable y está orientado. El paciente se puede despertar y es capaz de responder preguntas. El paciente está despierto y puede tolerar un tubo endotraqueal. En caso que se requiera o desee un nivel más profundo de sedación, un incremento en la dosis de la composición de la invención se puede administrar para transitar el paciente a un nivel de sedación más profundo.

En ciertas modalidades no limitativas, las composiciones de la invención se pueden administrar a pacientes no ventilados que requieren sedación, ansiolisis, analgesia, o estabilidad hemodinámica en una cantidad para lograr un efecto sedativo, ansiolítico, analgésico o de estabilización hemodinámica en el paciente.

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la materia ahora divulgada y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

EJEMPLO 1: Selección de los Componentes de Empaquetamiento para la Composición Farmacéutica de Dexmedetomidina Premezclada

Para identificar los componentes de empaquetamiento primarios, adecuados, para la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 $\mu\text{g/mL}$ en NaCl al 0.9%, se llevaron a cabo estudios de estabilidad en diversas

configuraciones incluyendo viales de vidrio, ampollas, contenedores flexibles plásticos (contenedores de éter de copoliéster de elastómero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), contenedores plásticos de PVC y VisIV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL)), y jeringas Ansyr® (Hospira, Inc., Lake Forest, IL). Un lote de composición de dexmedetomidina premezclada se preparó en la concentración de premezcla de 4 µg/mL, en NaCl al 0.9%. La solución se llenó en ampollas de 20 mL, viales de vidrio de 50 mL, contenedores flexibles de PVC de 100 mL, contenedores flexibles de éter de copoliéster de elastómero CR3 de 100 mL (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), contenedores flexibles plásticos VisIV™ de 50 mL (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), y jeringas Ansyr® de 10 mL (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), y todas las configuraciones se esterilizaron en autoclave. Se determinó el pH y la potencia (utilizando el método de HPLC) de las muestras esterilizadas. La estabilidad de las muestras esterilizadas en autoclave bajo condiciones aceleradas (40°C/HR 75%) también se evaluó sobre un periodo de 5 meses (Tabla 1).

La potencia se evaluó utilizando un método de HPLC. Los valores de potencia post-esterilización variaron dentro del rango de 73-88%. Los pHs de la solución variaron desde 4.7-6.2 después de un resultado en proceso de 6.0. Las muestras de dos semanas almacenadas bajo condiciones ambiente se probaron por pH, potencia y sustancias relacionadas. Los resultados de potencia de dos semanas se consideraron como los resultados al tiempo cero debido a que la formulación de 4 µg/mL permanece estable a temperatura ambiente durante más de 2 semanas. La comparación de los resultados de potencia al tiempo cero en diferentes configuraciones indicó una caída en la potencia de la composición de dexmedetomidina premezclada llenada en bolsas de éter de copoliéster de elastómero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) y bolsas plásticas de VisIV™ (Hospira, Inc., Lake Forest, IL), después de la esterilización (Tabla 1).

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

el periodo de cinco meses.

Tabla 1: Estabilidad de la Formulaci3n de la Composici3n de Dexmedetomidina Premezcladas de 4 µg/mL en Soluci3n Salina Normal

	2 Semanas/ 25°C		1 Mes/ 40°C		2 Meses/ 40°C	3 Meses/ 40°C	5 Meses/ 40°C
	Potencia Prom. (%)	PH	Potencia Prom. (%)	PH	Potencia Prom. (%)	Potencia Prom. (%)	Potencia Prom. (%)
Ampolla	99.0	5.0	99.0	5.6	97.7	98.3	98.7
Vial	98.2	6.7	99.4	6.3	98.0	98.3	98.6
Jeringa	95.0	5.5	94.6	5.7	92.2	89.5	90.8
CR3	80.2	4.7	79.5	4.8	NT	75.3	79.2
PVC	79.9	4.8	81.4	4.6	NT	79.0	76.7
Vis-IV™	95.8	5.9	92.8	5.8	NT	94.0	NT

NT - No probado

Se investig3 la causa de p3rdida de potencia en las bolsas de PVC y las bolsas de 3ter de copoli3ster de elast3mero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) durante la esterilizaci3n en autoclave. Las pruebas de las sustancias relacionadas sobre la composici3n de dexmedetomidina premezclada esterilizada en autoclave llenada en bolsas de 3ter de copoli3ster de elast3mero CR3 y PVC (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) revelaron que la ca3da de potencia no ocurri3 debido a la degradaci3n, debido a que el porciento total de impurezas fue mucho menor que 20% (Tabla 2). La p3rdida de potencia se puede deber ya sea a la adsorci3n (restringida a la superficie de la bolsa flexible) y/o a la absorci3n (no restringida a la superficie) del f3rmaco en las bolsas flexibles. Para confirmar los fen3menos de absorci3n/adsorci3n, las bolsas de 3ter de copoli3ster de elast3mero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) y las bolsas de PVC que mostraron una p3rdida de potencia del 20% se vaciaron y se enjuagaron con MeOH. El solvente de enjuague se prob3 por dexmedetomidina. Casi todo el f3rmaco se recuper3 de las bolsas de 3ter de copoli3ster de elast3mero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) indicando adsorci3n, y s3lo el 1% del f3rmaco se recuper3 de las bolsas de PVC indicando absorci3n, debido a que el f3rmaco se disuelve en DEHP.

Los resultados de las sustancias relacionadas indicaron que la composici3n de dexmedetomidina premezclada en bolsas pl3sticas de VisIV™

(Hospira, Inc., Lake Forest, IL) tuvo altos niveles de impurezas (Tabla 2), mayores que los niveles observados en las ampollas, viales, jeringas, bolsas de PVC y bolsas de éter de copoliéster de elastómero CR3 (Hospira, Inc., Lake Forest, IL).

Tabla 2: Resultados de Impurezas para la Composición de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL

	2 semanas/25°C Impureza total (%)	1 Mes/40°C Impureza total (%)
Ampolla	0.66%	0.54%
Vial	0.02%	NT
Jeringa	0.49%	1.48%
CR3	2.61%	5.88%
PVC	2.26%	NT
VisIV™	19.08%	7.02%

EJEMPLO 2: Desarrollo en el Sistema de Mezcla de PVC ADDVantage® (Hospira, Inc., Lake Forest, IL)

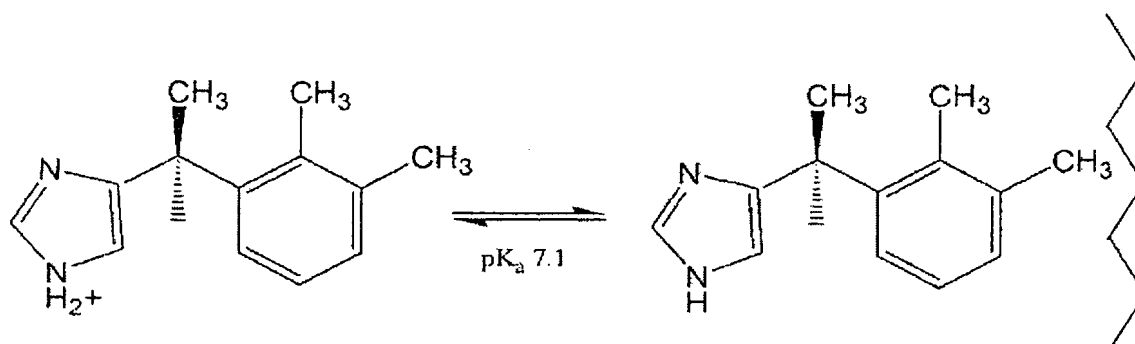
En este estudio, tres bolsas de PVC ADDVantage® de 250 mL (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) se enriquecieron con 10 mL de concentrado de dexmedetomidina (100 µg/mL) para obtener una concentración final de 4 µg/mL. Como un control, una botella de vidrio se enriqueció en la misma manera. Tras el mezclado exhaustivo de las muestras, se retiró una alícuota para el análisis de potencia subsiguiente. Posteriormente a la bolsa se le permitió posarse sobre la mesa de trabajo para diversas pruebas de intervalo. Los resultados mostraron que hay una caída en la potencia después del periodo de mezclado inicial y después una ligera disminución (Tabla 3).

Tabla 3: Estudio de Mezcla de la bolsa de PVC ADDVantage® de Composición de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL (Hospira, Inc., Lake Forest, IL)

Tiempo después de la mezcla	% de Pérdida del Control*
Inmediatamente	5.3
4 Horas	5.6
8 Horas	6.0
24 Horas	5.5
48 Horas	5.8
72 Horas	6.0

EJEMPLO 3: Modificación de la Formulación de la Composición de Dexmedetomidina Premezclada

El pH de la formulación de la composición de dexmedetomidina premezclada puede afectar la adsorción de la molécula de dexmedetomidina. La forma de base libre de la dexmedetomidina es más adsorptiva. En pH más bajo ~ 4.0, la mayor parte de la dexmedetomidina está en la forma ionizada, lo que minimizó la adsorción y por consiguiente la pérdida de potencia. Las formulaciones amortiguadas se probaron para determinar si se puede minimizar la pérdida de potencia en las bolsas flexibles.



Las formulaciones amortiguadas se prepararon en diferentes pHs 3.0, 3.4, 4.0, y 4.5 utilizando amortiguador de acetato, citrato, lactato y ascorbato. Debido a que el pKa para la dexmedetomidina es aproximadamente 7.1, en este pH la molécula podría ser protonada suficientemente para retardar la adsorción. Los valores de potencia post-autoclave cayeron aproximadamente 10% en todos los casos; esto fue una mejora a partir de la disminución del 20% observada en la formulación no amortiguada en el Ejemplo 1.

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

Se realizó la prueba de estabilidad de la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 µg/mL (formulación de solución salina no amortiguada), en viales de vidrio y ampollas almacenadas en 25°C, después de 9

meses. La potencia permaneció relativamente inalterada desde las mediciones iniciales. Adicionalmente, la impureza sencilla más grande detectada en las muestras estuvo presente en una concentración de 0.06%.

EJEMPLO 4: Estabilidad de la Composición de Dexmedetomidina Premezclada

Se examinó la estabilidad del clorhidrato de dexmedetomidina a la tensión ácida, básica, oxidativa y fotolítica. Para demostrar la resiliencia de la dexmedetomidina, incluso cuando está presente en niveles extremadamente bajos (niveles de ppm o $\mu\text{g/mL}$), soluciones diluidas de dexmedetomidina (aproximadamente 13.3 $\mu\text{g/mL}$) se sometieron separadamente a tensión ácida, básica, oxidativa y fotolítica y posteriormente se diluyeron con Cloruro de Sodio al 0.9% a una concentración nominal final de 4 $\mu\text{g/mL}$ y se ensayaron mediante HPLC con un detector de arreglo de fotodiodos (PDA) para el análisis de pureza máxima espectral. Cada muestra se inyectó por duplicado. Las condiciones de tensión se listan en la Tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de Tensión

Condición de Tensión	Descripción
Ácida	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL y 10 mL of Ácido clorhídrico 5N se agregaron al vial de centelleo de 20 mL. El vial se colocó en un horno a 60°C durante 8 horas. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.
Base	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL y 5 mL de Hidróxido de Sodio 2N se agregaron al vial de centelleo de 20 mL. El vial se colocó en un horno a 60°C durante 4 horas. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.
Térmica	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL se agregaron al vial de centelleo de 20 mL. El vial se colocó en un horno a 60°C durante 8 horas. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.
H ₂ O ₂	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL y 5 mL de Peróxido de Hidrógeno al 0.3% se agregaron al vial de centelleo de 20 mL. El vial se colocó en un horno a 60°C durante 8 horas. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.
Luz	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL se agregaron al vial de centelleo de 20 mL y se colocó en una unidad de reacción fotoquímica durante 24 horas. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.
Control	5.0 mL de una solución* madre de Clorhidrato de Dexmedetomidina de 40 µg/mL se agregaron al vial de centelleo de 20 mL. El vial no se sometió a condición de tención alguna. Posteriormente la solución se diluyó con NaCl al 0.9% a 4 µg/mL.

*La solución madre de HCl de dexmedetomidina se preparó en solución de NaCl al 0.9%.

El análisis de pureza máxima muestra que bajo todas las condiciones de tensión, el máximo principal fue espectralmente puro, confirmando que la prueba se realiza bajo condiciones de especificidad. Véase la Tabla 5 para los Resultados de Potencia.

Bajo las condiciones oxidativas, la muestra mostró la cantidad más alta de degradación (12.7%) comparada a la muestra de control. Se toman las

precauciones apropiadas durante la manufactura y empaquetamiento para prevenir la tensión oxidativa.

Los estudios de tensión térmica indican que la composición de dexmedetomidina premezclada es estable en alta temperatura. También se confirma por los estudios de estabilidad acelerada, en donde los valores de potencia permanecieron dentro de las especificaciones de vida en anaquel sobre un periodo de 6 meses. Además, la composición de dexmedetomidina premezclada es un producto terminalmente esterilizado. Por lo tanto, se espera que la composición de dexmedetomidina premezclada permaneciera estable si se expusiera a variaciones de temperatura durante la transportación o el almacenamiento.

Tabla 5: Resultados de la Degradación Forzada

ID de las Muestras	Ensayo
Muestra de Control	98.4%
Muestra de Ácido	95.2%
Muestra de Base	93.8%
Muestra de Calor	98.4%
Muestra de Oxidación	85.7%
Muestra de Luz	92.0%

EJEMPLO 5: Manufactura de la Formulación de la Composición de Dexmedetomidina Premezclada

Una composición de dexmedetomidina premezclada de 4 µg/mL se puede manufacturar de acuerdo con el siguiente proceso: Se agrega agua para inyección a un tanque de mezclado a aproximadamente 110% del volumen final y se calienta a 80°C. La aspersión de nitrógeno en el tanque se inicia y se mantiene a lo largo del proceso de manufactura. El agua para inyección posteriormente se enfría y se retira del tanque una suficiente cantidad de agua para dejar aproximadamente 90% del volumen final en el tanque de mezclado.

Posteriormente se agrega HCl de dexmedetomidina al tanque y se mezcla durante no menos que 15 minutos. Posteriormente se agrega cloruro de sodio y se mezcla. Luego se divide la solución en el tamaño de lote. Posteriormente se evalúa una muestra en proceso para pH y potencia. La protección de nitrógeno se mantiene.

Filtrado de la composición de dexmedetomidina

La solución de dexmedetomidina se filtra antes del llenado en un contenedor utilizable por un médico. Para los lotes de 20 mL, la solución se filtra a través de Nailon 66 de Pall, membrana de filtro de 0.45 µm, con un pre-filtro. Para los lotes de 50 y 100 mL, la solución se filtra a través de Nailon 66, membrana de filtro de 0.22 µm, con un pre-filtro. Se realizó un estudio de compatibilidad de filtro utilizando el Nailon 66 de Pall, filtro de 0.45 µm. Se determinó que los filtros tuvieron poco a cero impacto sobre el producto de composición de dexmedetomidina premezclada después de 52 horas de recirculación. La exposición prolongada de estos materiales de filtro no produjo potencia significativa alguna o cambios de pH en el producto del fármaco (Véase la Tabla 6). Adicionalmente, no hubo cambio en el punto de burbuja para los filtros antes y después de la exposición.

Tabla 6: Prueba de compatibilidad del filtro

Muestra de Tiempo Probada	Filtro de Nailon 66 de Pall (Pall Corp., Port Washington, NY)	
	Potencia (%)	pH
Tanque de Pre-filtración (0 hr)	99.8	6.30
Muestra de retención de filtro estático de 5 minutos	97.3	6.01
Tanque de una hora	99.4	6.17
Tanque de seis horas	99.1	6.18
Tanque de ocho horas	99.2	6.23
Tanque de 25 horas	98.9	6.24
Tanque de 52 horas	99.3	6.17

La línea de transferencia de la manufactura de la solución al llenado opcionalmente se enjuaga con gas de nitrógeno filtrado antes del llenado. El equipo de llenado, incluyendo todas las líneas se purgan con nitrógeno antes de comenzar a llenar el producto. Una atmósfera de gas de nitrógeno filtrado se mantiene en el espacio libre de la botella de sobretensión. Después del llenado, el espacio libre del contenedor se gasifica con nitrógeno para lograr no más que 5% de oxígeno en el espacio libre.

Tiempo de Retención

Los siguientes límites de tiempo serán aplicados para la manufactura del producto de fármaco en cuestión:

Tiempo total para la filtración y el llenado: NMQ (No Más Que) 16 horas

Tiempo total para la manufactura (desde la composición hasta el final del llenado): NMQ 24 horas

Esterilización

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

Sistema de cierre del contenedor

La composición de dexmedetomidina premezclada de 4 µg/mL se puede manufacturar en tres configuraciones: llenado de 20 mL en vial de 20 mL, llenado de 50 mL en vial de 50 mL y llenado de 100 mL en vial de 100 mL. Ejemplos de los componentes de empaquetamiento para las configuraciones de 20 mL, 50 mL y 100 mL se listan en las Tablas 7, 8, y 9 de abajo.

Tabla 7: Sistema de Cierre del Contenedor para Composición de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL, 20 mL

Materiales de Empaquetamiento Primarios
USP Kimble Tipo I, Vial de Vidrio de Tubo Transparente, Tratado con Azufre, 20 mm, 20 mL (Kimble Chase, Vineland, NJ)
Cierre (Tapón) de caucho Gris recubierto con Teflón 2 West 4432/50, 20 mm (West Pharmaceutical Services, Inc.)
Sello, tapones de elastómero Flip-Off® (Azul o Gris), 20 mm (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)

Tabla 8: Sistema de Cierre del Contenedor para Composición de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL, 50 mL

Materiales de Empaquetamiento Primarios
USP Gerresheimer Tipo I, Vial de Vidrio (Botella), Tratado con Azufre, 28 mm, 50 mL (Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
Cierre (Tapón) de Caucho recubierto con Gris FM 259/0 de Helvoet con Fluoropolímero OmniflexPlus®, 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)
Sello de Aluminio, Montaje de Sobresello, 3 piezas, 28 mm

Tabla 9: Sistema de Cierre del Contenedor para Composición de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL, 100 mL

Materiales de Empaquetamiento Primarios
USP Gerresheimer Tipo I, Botella de Vidrio, Tratada con Azufre, 100 mL (Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
Cierre (Tapón) de Caucho recubierto con Gris FM 259/0 de Helvoet con Fluoropolímero OmniflexPlus®, 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)
Sello de Aluminio, Montaje de Sobresello, 3 piezas, 28 mm

Fórmula del Lote

Ejemplos de la fórmula del lote cualitativa y cuantitativa para un lote de registro y un lote comercial para una composición de dexmedetomidina (clorhidrato de dexmedetomidina) premezclada de 4 µg/mL, para una presentación de 20, 50, y 100 mL se presentan en las Tablas 10 y 11 de abajo.

Tabla 10: Fórmula del Lote para Composición de Clorhidrato de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL, 20 mL

Componente	Tamaño de Lote de Estabilidad de Registro:	Tamaño de Lote Comercial Máximo:
HCl de Dexmedetomidina	2.832 mg	25.96 mg
Cloruro de Sodio	5.4 g	49.5 g
Agua para inyección USP	c.s. para 600 Litros	c.s. para 5500 Litros
Nitrógeno NF ³	S.S.R.	S.S.R.

c.s. = cantidad suficiente

S.S.R. = Según se requiera

Factorizado para base 100%.

El rango de pH final del producto terminado es 4.5 - 7.0.

El nitrógeno se utiliza para desplazar el aire durante la manufactura (es decir para cubrir la formulación y llenar el espacio libre del vial).

Tabla 11: Fórmula del Lote para Composición de Clorhidrato de Dexmedetomidina Premezclada de 4 µg/mL, 50 & 100 mL

Componente	Tamaño de Lote de Estabilidad de Registro:	Tamaño de Lote Comercial Máximo:
HCl de Dexmedetomidina	4.72 mg	33.04 mg
Cloruro de Sodio	9g	63 g
Agua para inyección USP	c.s. para 1000 Litros	c.s. para 7000 Litros
Nitrógeno NF ³	S.S.R.	S.S.R.

c.s. = cantidad suficiente

S.S.R. = Según se requiera

Factorizado para base 100%.

El rango de pH final del producto de fármaco terminado es 4.5 - 7.0.

El nitrógeno se utiliza para desplazar el aire durante la manufactura (es decir para cubrir la formulación y llenar el espacio libre del vial).

Ejemplos de controles en proceso durante el proceso de manufactura para la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 µg/mL se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Especificación En Proceso

Operación Unitaria	Prueba/Control En Proceso	Procedimientos o Métodos	Límite En Proceso
Preparación de la Solución (Composición)	pH	USP<791>	4.5-7.0
	Ensayo	HPLC	94-106%
Proceso de llenado	Control de Peso/volumen	Realizar verificaciones de peso/volumen de llenado por SOP	Satisface los requerimientos

Un ejemplo de límites del producto final para la prueba física, química, y biológica de la composición de dexmedetomidina premezclada de 4 µg/mL se listan en la Tabla 13.

Tabla 13: Especificaciones de la Composición de Dexmedetomidina Premezclada

Prueba	Criterios de Aceptación	
Claridad	La solución es clara. La solución no contiene una o más partículas visibles tras la inspección atenta	
Ensayo	90.0%-110.0% (9.00 mg/mL - 1.10 mg/mL)	
Color	Incoloro	
pH	4.5-7.0	
Volumen	Reclamo de etiqueta	Rango Aceptable
	20 mL	20.5 - 22.5 mL
	50 mL	50.0 - 54.5 mL
	100 mL	102.0 - 108.0 mL
Pureza Óptica	NMQ 1.0%	
Sustancias Relacionadas:	A. NMQ 0.5%	
A. Individual	B. NMQ 1.0%	
B. Total		
Cloruro de sodio	90.0%- 110.0% (8.1 mg/mL - 9.9 mg/mL)	
Materia Particulada	NMQ 25/mL ³ 10 mm	
	NMQ 3/mL ³ 25 mm	
Esterilidad	Reúne los requerimientos USP	
Endotoxina Bacteriana	NMQ 0.08 EU/mL	

EJEMPLO 6: Selección del Tapón para los Viales de Vidrio

El objetivo fue tener tres presentaciones de Inyección de premezcla Precedex® (clorhidrato de dexmedetomidina, Hospira, Inc., Lake Forest, IL) 4 ug/mL: 20 mL, 50 mL y 100 mL. La Inyección concentrada Precedex® 100 µg/mL actualmente se comercializa en vial de vidrio de 2 mL con tapón de elastómero recubierto con Teflón West 4416 (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA).

Se evaluaron los tapones de infusión no recubiertos. Se investigaron el tapón de caucho Helvoet 5330 de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ), los tapones de caucho EDPM (EPSI, Franksville, WI) y los tapones de elastómero West 4432 (West Pharmaceutical Services, Inc.). Durante la prueba de viabilidad se observaron pérdida de potencia y elementos extraíbles de tapón. El desempeño de los tapones recubiertos se comparó con aquel de los tapones no recubiertos (West 4432 y Helvoet 5330) llevando a cabo estudios de viabilidad sobre los tapones de elastómero FluroTec® West 4588/40 (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA). Los resultados mostraron un claro beneficio para utilizar un tapón recubierto frente al tapón no recubierto. La potencia permaneció estable con el tapón recubierto. Por lo tanto, para la Inyección Precedex®, se planeó implementar tapones recubiertos para imitar el producto actual y prevenir cualquier adsorción del fármaco.

Se evaluaron los tapones de caucho recubiertos con fluoropolímero OmniflexPlus® FM 259/0 de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ). La prueba de compatibilidad química fue favorable; tras la autoclave no se observó cambio alguno en la potencia o el pH y no se detectó cantidad significativa alguna de impurezas. El tapón recubierto con OmniflexPlus® de Helvoet, se examinó para determinar las características de autosellado del tapón cuando se penetra múltiples veces con aguja hipodérmica. Ésta es una prueba de ingreso de tinte. La nueva combinación de tapón/vial/sobresello de 3 piezas pasó esta prueba. El tapón recubierto con OmniflexPlus® de Helvoet pasó la prueba de presión Rocky Mount en el criterio de 80 psi requerido. Estos tapones, viales y sobresellos también se evaluaron mediante Tech Ops para la prueba funcional para confirmar que los tapones se pueden perforar sin ser empujados dentro del vial. Toda prueba indicó que los tapones son aceptables para el uso.

Los estudios de estabilidad de viabilidad se llevaron a cabo preparando

un lote de Inyección Precedex® de 4 µg/mL y llenando en viales de 50 mL con los tapones de OmniflexPlus® de Helvoet seguido por esterilización en autoclave. Las muestras se almacenaron bajo condiciones aceleradas (40°C/humedad relativa 75%, invertidas) y de largo término (25°C/humedad relativa 60%). La prueba inicial no mostró pérdida en la potencia, cambio alguno en el pH, y virtualmente ninguna impureza medible. La prueba de estabilidad de 1 mes de las muestras almacenadas invertidas en 40°C mostró una ligera caída en la potencia (2%). Esta tendencia en la caída de potencia continuó en 2 meses bajo condiciones aceleradas con una caída del 2% adicional en la potencia. Después de 3 meses bajo condiciones aceleradas, los valores de potencia permanecen inalterados según se compara a aquellos de 2 meses, indicando que los valores de potencia se han nivelado. Una tendencia similar en la caída de potencia durante los primeros tres meses de almacenamiento se observó para las condiciones de estabilidad de largo término (25°C/humedad relativa 60%) pero la caída porcentual fue menos. La caída porcentual total en la potencia durante los tres meses bajo condiciones de largo término fue 1.1%. La prueba de estabilidad en 4 y 5 meses para las muestras almacenadas bajo condiciones aceleradas y de largo término confirmó que los valores de potencia casi se habían nivelado, con una pequeña caída en los valores de potencia. Durante la prueba de impurezas de 1 mes, se observaron numerosos pequeños máximos de impureza que totalizaron por arriba de 0.5% del máximo del fármaco. Se preparó un lote de placebo para confirmar si los máximos están relacionados al tapón o al fármaco. Los resultados indicaron que las impurezas estuvieron relacionadas al tapón.

Los viales o ampolletas de plástico también se evaluaron para la Inyección de premezcla Precedex® de 4 mcg/mL. Se utilizaron dos tipos de viales o ampolletas de plástico: viales o ampolletas de polipropileno y resina CZ. El tapón de elastómero de 20 mm recubierto con Teflón West 4432 (West Pharmaceutical Services, Inc.) se utilizó para ambos viales plásticos. Se determinó el pH, la potencia y las impurezas de la Inyección Precedex® de 4 mcg/mL llenada en viales o ampolletas de plástico y almacenada bajo condiciones aceleradas durante un periodo de 3 meses. Se observó una tendencia similar en la caída de potencia. Se encontró que el % de impurezas totales incrementa sobre un periodo de 3 meses para los viales de resina CZ y los viales de polipropileno, pero el % de impurezas totales de los viales de resina CZ fue menor que aquel de los viales de polipropileno. Se encontró que los viales de resina CZ son mejores en

comparación a los viales de polipropileno en términos de caída de potencia e impurezas totales.

Debido a que el fármaco está presente una concentración tan baja de 4 µg/mL, incluso los niveles de impurezas de ppb tendrían una contribución significativa hacia el límite de impureza. Además el método de sustancias relacionadas Precedex® se desarrolló para detectar impurezas orgánicas en niveles de ppb. Este método requiere la detección en baja longitud de onda no discriminante de 210 nm y alto volumen de inyección de 500 µl, lo que lo hace altamente sensitivo para detectar cualquier impureza orgánica, incluyendo elementos extraíbles de tapón.

Elementos extraíbles

Tapones de elastómero recubiertos con Teflón 2 West 4432/50 (West Pharmaceutical Services, Inc.)

El tapón de elastómero recubierto con Teflón 2 West 4432/50 de 20 mm se utiliza para la Inyección Precedex® de 4 µg/mL, presentación de 20 mL. Los tapones han sido declarados calificados para el uso con base en los resultados de pruebas fisicoquímicas, biológicas compendiales y otras pruebas de caracterización. La prueba de sustancias relacionadas de la Inyección Precedex® no ha mostrado máximo no identificado alguno que exceda la especificación de NMQ 0.2%, sugiriendo que los elementos extraíbles no son un problema para la Inyección Precedex® en este sistema de cierre del contenedor.

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

Los tapones de caucho de 28 mm de bromobutilo gris FM259/0 recubiertos con fluoropolímero Omniflex® de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) (listos para el uso) se utilizan para la Inyección Precedex® de 4 µg/mL, presentaciones de 50 y 100 mL. Los tapones han sido declarados calificados para el uso con base en los resultados de pruebas fisicoquímicas, biológicas compendiales y otras pruebas de caracterización realizadas.

Durante el análisis de las sustancias relacionadas de los lotes de exhibición de la Inyección de 4 µg/mL Precedex®, se observaron máximos de impureza no identificados en los cromatogramas de las muestras de presentación de 50 y 100 mL. Durante la investigación de la fuente de los constituyentes químicos responsables por los 'máximos de impureza no identificados', se encontró que estos máximos también aparecieron en los cromatogramas de la

formulación de placebo de NaCl al 0.9% llenada en viales de 50 mL con tapones de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ), pero estuvieron ausentes en aquellos de la formulación de placebo de NaCl al 0.9% llenada en ampollas de vidrio. Adicionalmente, se observaron máximos idénticos en los cromatogramas de la solución de extracto de tapón de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) analizada por el método de sustancias relacionadas Precedex®. El extracto se preparó esterilizando en autoclave (121°C durante 60 minutos) 30 tapones en 300 mL de agua purificada, produciendo un extracto de área de superficial del tapón de 2 cm² por mL de agua. Los resultados de estos estudios de investigación confirmaron que los 'máximos de impureza no identificados' observados en los tiempos específicos de retención relativa no estaban relacionados al HCl de dexmedetomidina, sino fueron elementos extraíbles de los tapones de caucho de Helvoet utilizados en el sistema de cierre del contenedor. Se esperaba que los elementos extraíbles de tapón fuesen detectados en tales límites bajos de detección, es decir niveles de ppb, ya que se utilizó un método de sustancias relacionadas altamente sensitivo de LC - UV de 210 nm para un producto de concentración muy baja (4 µg/mL) altamente potente.

Se determinó que los constituyentes químicos responsables por los máximos en los tiempos específicos de retención relativa son elementos extraíbles de tapones de caucho FM259/O de Helvoet de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ), parte del sistema de cierre del contenedor para la Inyección Precedex® de 50 y 100 mL. Además no se encontraron máximos en estos tiempos específicos de retención relativa en los cromatogramas de muestras de degradación forzada de HCl de dexmedetomidina o Inyección Precedex® llenada en ampollas. Por lo tanto, en el cálculo de la sustancia relacionada más grande, sencilla, y las sustancias relacionadas totales, se excluyen los máximos en los rangos de tiempo de retención relativa: 0.71-0.80, 1.10-1.30, 1.50-1.80.

En un esfuerzo por cuantificar los niveles más altos de elementos extraíbles individuales y elementos extraíbles totales observados, el HCl de dexmedetomidina se utilizó como un estándar sustituto para todos los elementos extraíbles de tapón. Ya que los elementos extraíbles de tapón de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) responsables por los máximos en el perfil de sustancias relacionadas Precedex® no se podrían identificar. A través de la prueba de estabilidad de 6 meses, se observó el % más

alto de elementos extraíbles en las muestras de estabilidad Precedex® almacenadas a 30°C/humedad relativa 65% durante 3 meses. Se encontró que el área de % máximo de elementos extraíbles individuales es 0.95% o 38 ppb y se encontró que el área de % máximo de elementos extraíbles totales, calculada sumando las áreas de % máximo de todos los máximos en el RRT de 0.71 - 0.80, 1.10 - 1.30, 1.55 - 1.80, es 2.7% o 108 ppb.

Los tapones de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) pasaron la prueba 'Cierres Elastoméricos para Inyecciones'. Según la documentación técnica de Helvoet, se determinó que la cantidad total de elementos extraíbles es 0.8 mg/100 mL o 8 ppm para un área de superficial total de 100 cm². El área de superficial de un tapón de Helvoet de 28 mm es aproximadamente 6.45 cm², la cantidad aceptable total de elementos extraíbles para cada tapón de caucho FM259/O de Helvoet de 28 mm (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) en un promedio sería 0.05 mg/100 mL o 500 ppb. Adicionalmente, según la USP, el contenido orgánico total de agua purificada no debería exceder 0.5 mg/L o 500 ppb. Los niveles más altos de elementos extraíbles observados en la Inyección Precedex® son al menos 5 veces menores que los niveles aceptables de elementos extraíbles en el agua purificada y los niveles aceptables de elementos extraíbles en los tapones de Helvoet declarados calificados.

La 'Prueba de citotoxicidad in vitro' de la USP y la 'Prueba de inyección sistémica y prueba intracutánea' de la USP se realizaron sobre los extractos de tapón de Helvoet. Los resultados muestran que los tapones reúnen los requerimientos de estas pruebas, confirmando la seguridad de los tapones y cualquier elemento extraíble relacionado al tapón. La 'Prueba de citotoxicidad in vitro' se repitió para los tapones de 28 mm de Helvoet que se utilizaron en el lote de exhibición para demostrar la seguridad de los tapones. El extracto de tapón se preparó esterilizando en autoclave los tapones a 121°C durante 1 hora en NaCl al 0.9% produciendo un extracto de área de superficial del tapón de 2 cm² por mL de agua. Esta condición de extracción imita estrechamente las condiciones de manufactura de la Inyección Precedex® y también reúne los requerimientos de extracción de la 'Prueba de citotoxicidad in vitro' de la USP. La inyección Precedex® se formula en NaCl al 0.9% y el producto final, es decir, la Inyección Precedex® en el cierre del contenedor se esteriliza en autoclave a 121°C durante 20 - 40 minutos. Adicionalmente, al investigar la fuente de 'máximos de impureza

no identificados' se prepararon extractos acuosos de tapón de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) esterilizando en autoclave los tapones a 121 °C durante una hora y posteriormente se probaron por el método de sustancias relacionadas Precedex®. Los resultados demostraron que los constituyentes químicos responsables por los máximos también estuvieron presentes en los extractos acuosos de tapón de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ). Los tapones pasaron la prueba USP 87 indicando que los elementos extraíbles de tapón no son citotóxicos.

De acuerdo con Helvoet Pharma, los tapones de caucho recubiertos con fluoropolímero Omniflex® FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ) se han utilizado para otros productos comercializados, y no ha habido casos reportados de problemas de toxicidad que surjan debido a los elementos extraíbles de tapón.

Identificación de los elementos extraíbles

Se hicieron esfuerzos diligentes para caracterizar e identificar los elementos extraíbles. Los elementos extraíbles de Helvoet reportan listas de un número de compuestos extraíbles potenciales. A partir de la lista de Helvoet, se seleccionaron los más probables para ser responsables de los máximos observados en los cromatogramas Precedex®:

- BHT
- Irganox-1076
- Irganox-1010
- Ácido Esteárico
- Ácido Palmítico
- Azufre

Se obtuvieron muestras de estos compuestos, y se prepararon soluciones y se inyectaron en una HPLC utilizando el método de sustancias relacionadas Precedex®. Ninguno de estos compuestos correspondió al tiempo de retención relativa de los máximos de los elementos extraíbles de tapón en los cromatogramas de muestra Precedex®. En general, las sustancias listadas anteriormente son excesivamente hidrofóbicas (retenidas mucho tiempo en la columna C18 con la fase móvil isocrática que se utiliza para el método, amortiguador de fosfato acuoso al 40%, pH 7.0/metanol al 60%).

Debido a que estos máximos también se observaron en los

cromatogramas de la solución de extracto de tapón de caucho FM259/O de Helvoet (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ), se preparó una solución de extracto de tapón concentrada primero esterilizando en autoclave un gran número de tapones en agua purificada, y posteriormente concentrando el extracto mediante extracción líquido-líquido en diclorometano y posteriormente sometiendo a rotavapor y resuspensión el residuo en un pequeño volumen de metanol/agua. El análisis LC-UV de este extracto de tapón concentrado muestra los mismos máximos de interés que los observados en el cromatograma Precedex®, pero en niveles mucho más altos (tamaño de máximo aproximadamente 100 veces mayor). Posteriormente, esta solución de extracto concentrada se analizó mediante LC-MS utilizando el instrumento Q-TOF de Waters con la fuente de electropulverización en el modo de iones positivos y se observó al menos uno de los máximos de interés en el cromatograma TIC de espectroscopía de masas; el espectro de masa del máximo se ha obtenido y parece tener lo que podría ser el máximo del ion molecular en m/z 158; el análisis de masa exacta de este máximo y su patrón de máximos de isótopo predice algunas fórmulas empíricas. Los compuestos con esta fórmula empírica y uso conocido en la industria del caucho se probaron pero sin éxito.

Se prepararon extractos de solvente de los tapones y se analizaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas. El análisis reveló la presencia de dos oligómeros de caucho de bajo peso molecular previamente reportados por Helvoet. Estos oligómeros no están comercialmente disponibles para la confirmación de la identificación; sin embargo, su carácter hidrofóbico hace poco probable que se produzca la elución cerca de la dexmedetomidina en el método HPLC de sustancias relacionadas.

Una muestra extraíble pura se aisló combinando múltiples fracciones colectadas a partir de separaciones HPLC repetidas de un extracto de tapón. Los intentos por obtener un espectro de masa EI+ mediante espectrometría de masas de sonda directa y cromatografía de gases-espectrometría de masas fueron infructuosos, sugiriendo que el elemento extraíble de tapón no es volátil y posiblemente térmicamente lábil.

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

Los aditivos químicos que realizan variedad de funciones, incluyendo los plastificantes, rellenos, etcétera, son la fuente más significativa de entidades químicas observadas como elementos extraíbles. Hay varias razones que hacen desafiante la identificación de los elementos extraíbles y a veces imposible. Cada categoría de aditivo funcional contiene representantes de varias estructuras moleculares. Por ejemplo, considere la categoría de antidegradantes, subcategoría antioxidantes, que incluye aminas aromáticas, fenoles estéricamente impedidos, fosfitos, fosfonitos, y tioéteres. Para complicar adicionalmente el panorama, los aditivos químicos a menudo no son compuestos puros sino mezclas de estructuras relacionadas. Para los ejemplos, el "Ácido Abiético" que es un relleno químico orgánico utilizado en ciertos tipos de caucho, en realidad es una mezcla compleja de entidades químicas, que podrían aparecer como elementos extraíbles/elementos lixiviables. Los aditivos químicos también pueden reaccionar y degradarse dentro de la matriz de polímero/caucho durante o con posterioridad al proceso de composición. Como un ejemplo de esto considere, el fósforo trivalente, o fosfato antioxidante, un nombre comercial común para el cual es Irgafos 168. Este compuesto reacciona con y por consiguiente destruye los agentes oxidantes, tales como los hidroperóxidos, para formar la especie de fósforo pentavalente correspondiente, o fosfato.

Además de lo anterior, lo siguiente también se debe considerar al analizar elementos extraíbles/elementos lixiviables:

- Los monómeros y oligómeros de alto peso molecular derivados de las reacciones incompletas de polimerización.
- Los residuos de la superficie, tales como aceites pesados y agentes desengrasantes en la superficie de contenedores y latas de metal.
- Los aditivos químicos en las superficies de la maquinaria de fabricación del componente de cierre del contenedor, tales como agentes de liberación del molde, agentes antiestática y antideslizamiento, etcétera.

La presente invención no se debe limitar en alcance por las modalidades específicas aquí descritas. Ciertamente, diversas modificaciones de la invención además de aquellas aquí descritas se volverán aparentes para aquellos expertos en el arte a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

A lo largo de esta solicitud se citan patentes, solicitudes de patente, publicaciones, descripciones de producto, y protocolos, las divulgaciones de los

cuales se incorporan aquí por referencia en sus totalidades para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida lista para el uso para la administración parenteral a un sujeto, caracterizada en que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una concentración de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 50 µg/mL, dispuesta dentro de un contenedor de vidrio sellado.

2. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que la dexmedetomidina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una concentración de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 15 µg/mL.

3. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que la dexmedetomidina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una concentración de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 µg/mL.

4. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que la dexmedetomidina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 µg/mL.

5. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que la dexmedetomidina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL.

6. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que adicionalmente comprende cloruro de sodio en una concentración de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 2.0 por ciento en peso.

7. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 6, caracterizada en que el cloruro de sodio está presente en una concentración de aproximadamente 0.9 por ciento en peso.

8. La composición farmacéutica líquida lista para el uso de la reivindicación 1, caracterizada en que la composición se formula como un volumen total seleccionado a partir del grupo que consiste de 20 mL, 50 mL y 100 mL.

9. Una composición farmacéutica líquida lista para el uso para la administración parenteral a un sujeto, caracterizada en que comprende

dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una concentración de aproximadamente 4 µg/mL, dispuesta dentro de un contenedor de vidrio sellado.

RESUMEN DE LA INVENCION

La materia ahora divulgada se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde la composición se formula como un líquido para la administración parenteral a un sujeto, y en donde la composición se dispone dentro de un contenedor sellado como una premezcla. Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar, por ejemplo, en el cuidado perioperativo de un paciente o para la sedación.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 6, 2012

PTAS

BAKER BOTTS LLP
30 ROCKFELLER PLAZA
44TH FLOOR
NEW YORK, NY 10112

501775965

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/04/2012

REEL/FRAME: 027480/0592

NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 077350.0344

ASSIGNOR:

ROYCHOWDHURY, PRIYANKA

DOC DATE: 12/22/2011

ASSIGNOR:

CEDERGREN, ROBERT A.

DOC DATE: 12/22/2011

ASSIGNEE:

HOSPIRA, INC.

H1-4S 275 NORTH FIELD DRIVE

LAKE FOREST, ILLINOIS 60045

APPLICATION NUMBER: 13343672

FILING DATE:

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS,

PRIYANKA ROYCHOWDHURY, a citizen of India, and whose post office address is 100 Man Center Dr, Apt 63, San Rafael, California 94903; and ROBERT A. CEDERGREN, a citizen of _____, and whose post office address is 310 Cypress Lane, Libertyville, Illinois 60048; (hereinafter referred to as "ASSIGNORS"), invented a new invention as disclosed in a patent application entitled "DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION", identified by Attorney Docket No. 077350.0344, which

- ☒ is being filed concurrently with the recordation of this Assignment.
- ☐ the Provisional Application was filed on _____ as Application No. _____.
- ☐ the NonProvisional Application was filed on _____ as Application No. _____.
- ☐ the PCT Application was filed on _____ as Application No. _____.

WHEREAS, HOSPIRA, INC., a corporation organized and existing under the laws of the United States, having its principal place of business at H1-4S 275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045 (hereinafter referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNORS have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in, to and under said invention and said United States provisional application or said application for United States Letters Patent, as the case may be, and said invention in all applications claiming priority thereto or converted therefrom, and all divisions, renewals, continuations and continuations-in-part thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues, reexaminations and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries other than the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said applications above under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be

Atty. Docket No. 077350.0344

applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

ASSIGNORS hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument;

ASSIGNORS hereby covenant and agree that ASSIGNORS have full right to convey the entire right, title and interest herein assigned, that such right, title and interest is unencumbered, and that ASSIGNORS have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

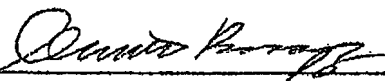
ASSIGNORS further agree to execute any and all powers of attorney, applications, assignments, declarations, affidavits and any other papers in connection therewith necessary to perfect such rights, title and interest in ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns;

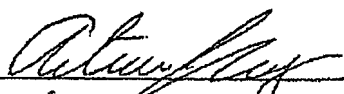
ASSIGNORS further covenant and agree that ASSIGNORS will communicate to ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue, reexamination, foreign applications or other such Letters Patent, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid ASSIGNEE or, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries;

ASSIGNORS hereby authorize ASSIGNEE's patent attorney to complete this form by the addition of the application number, application filing date, and attorney docket number, if necessary,

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 22 day of
December, 2011.


PRIYANKA ROYCHOWDHURY

Witness:  [signature]
SHARON BRAGG [name]

Witness:  [signature]
Arturo J. Angel [name]

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this ____ day of
_____, 2011.

ROBERT A. CEDERGREN

Witness: _____ [signature]
_____ [name]

Witness: _____ [signature]
_____ [name]

Atty. Docket No. 077350.0344

WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS,

PRIYANKA ROYCHOWDHURY, a citizen of _____, and whose post office address is 1167 Johnson Dr. #2924, Buffalo Grove, Illinois 60089; and **ROBERT A. CEDERGREN**, a citizen of USA, and whose post office address is 310 Cypress Lane, Libertyville, Illinois 60048; (hereinafter referred to as "ASSIGNORS"), invented a new invention as disclosed in a patent application entitled "DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION", identified by Attorney Docket No. 077350.0344, which

- ☒ is being filed concurrently with the recordation of this Assignment.
- ☐ the Provisional Application was filed on _____ as Application No. _____.
- ☐ the NonProvisional Application was filed on _____ as Application No. _____.
- ☐ the PCT Application was filed on _____ as Application No. _____.

WHEREAS, **HOSPIRA, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of the United States, having its principal place of business at H1-4S 275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045 (hereinafter referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNORS have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in, to and under said invention and said United States provisional application or said application for United States Letters Patent, as the case may be, and said invention in all applications claiming priority thereto or converted therefrom, and all divisions, renewals, continuations and continuations-in-part thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues, reexaminations and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries other than the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said applications above under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be

applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

ASSIGNORS hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument;

ASSIGNORS hereby covenant and agree that ASSIGNORS have full right to convey the entire right, title and interest herein assigned, that such right, title and interest is unencumbered, and that ASSIGNORS have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNORS further agree to execute any and all powers of attorney, applications, assignments, declarations, affidavits and any other papers in connection therewith necessary to perfect such rights, title and interest in ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns;

ASSIGNORS further covenant and agree that ASSIGNORS will communicate to ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, reissue, reexamination, foreign applications or other such Letters Patent, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid ASSIGNEE or, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries;

ASSIGNORS hereby authorize ASSIGNEE's patent attorney to complete this form by the addition of the application number, application filing date, and attorney docket number, if necessary.

Atty. Docket No. 077350.0344

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this _____ day of _____, 2011.

PRIYANKA ROYCHOWDHURY

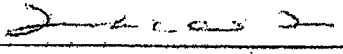
Witness: _____ [signature]
_____ [name]

Witness: _____ [signature]
_____ [name]

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 29th day of December, 2011.


ROBERT A. CEDERGRN

Witness:  [signature]
Michael S. Spawley [name]

Witness:  [signature]
Luf Chow Li [name]

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A HOSPIRA, INC., firmado por los cedentes y el cesionario.

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES ESTADOS UNIDOS
Bajo el Secretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Enero 6, 2012

PTAS

BAKER BOTTS LLP
30 Rockefeller Plaza
44th Floor
New York, NY 10112

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos
Notificación de Registro de Documento de Cesión

El documento anexo ha sido registrado por la División de Cesiones de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos. Una copia microfilmada completa se encuentra disponible en la Sala de Búsquedas de Cesiones en el rollo y cuadro cuyo nombre de referencia aparece más adelante.

Por favor revise toda la información que contiene esta notificación. La información contenida refleja los datos presentes en el Sistema de Cesiones de Marcas y Patentes. Si encuentra errores o tiene preguntas con respecto a este documento, puede contactar al funcionario cuyo nombre aparece en esta notificación, marcando el 571-272-3350. Las solicitudes de corrección se pueden enviar a: U.S. Patent and Trademark Office, Mail Stop: Assignment Services Branch, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313.

Fecha de Registro: 01/04/2012

Rollo/Cuadro: 027480/0592
Número de páginas: 8

Resumen: Cesión de interés del cedente (véase documento para detalles)
Número de Expediente: 077350.0344

Cedente:
ROYCHOWDHURY, PRIYANKA

Fecha del documento: 12/22/2011

Cedente:
CEDERGREN, ROBERT A.

Fecha del documento: 12/22/2011

Cesionario:
HOSPIRA, INC.
H1-4S 275 North Field Drive
Lake Forest, Illinois 60045

Número de serial: 13343672
Número de patente:

Fecha de presentación:
Fecha de expedición:

Título: FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIONES
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN MUNDIAL

CONSIDERANDO QUE, **Priyanka Roychowdhury**, un ciudadano de India, cuya dirección postal es 100 Man Center Drive, Apt. 63, San Rafael, California 94903; y **Robert A. Cedergren**, un ciudadano de _____, cuya dirección postal es 310 Cypress Lane, Libertyville, Illinois 60048; (en adelante referidos como "CEDENTES"), inventamos una invención nueva tal como se divulga en la solicitud de patente titulada "FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA" identificada mediante el número de expediente de abogado 077350.0344, la cual,

- ☒ se está presentando actualmente con el registro de esta cesión
- ☐ se presentó una solicitud provisional el _____ como solicitud número _____
- ☐ se presentó una solicitud no provisional el _____ como solicitud número _____
- ☐ se presentó una solicitud PCT el _____ como solicitud número _____

CONSIDERANDO QUE, HOSPIRA, INC., una corporación organizada y existente bajo las leyes de los Estados Unidos, que tiene su oficina principal en H1-4S 275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045 (en adelante referida como "CESIONARIO") desea adquirir nuestro derecho, título e interés completo en, para y bajo dicha invención y dicha solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES han vendido, cedido, transferido y traspasado, y por la presente venden, ceden, transfieren y traspasan al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, el derecho, título e interés completo en, para y bajo dicha invención y dicha solicitud provisional de los Estados Unidos, o dicha solicitud para Título de Patentes de los Estados Unidos, según sea el caso, y dicha invención en todas las solicitudes que reivindiquen prioridad para esta o se cambien a partir de esta, y todas las divisiones, renovaciones, continuaciones y continuaciones en parte de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que se puedan otorgar sobre esta y todas las reexpediciones, reexaminaciones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes para patentes, modelos de utilidad y diseños que se puedan presentar a partir de esta en cualquier país o países diferentes de los Estados Unidos, junto con el derecho para presentar dichas solicitudes y el derecho para reivindicar para la misma los derechos de prioridad derivados de dichas solicitudes arriba mencionadas bajo las Leyes de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o normatividad nacional del país en el cual cualquiera de dichas solicitudes sea presentada, según se aplique; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificado de inventores y diseños que puedan ser otorgados para dicha invención en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de la misma;

LOS CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, y cualquier oficial de cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber sea expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como fueron mencionadas, a expedir las mismas al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, de conformidad con los términos de este instrumento;

LOS CEDENTES por la presente pactan y acuerdan que los CEDENTES tiene el derecho completo para transmitir el derecho, título e interés total por la presente cedido, que tal derecho, título e interés se encuentra libre de gravámenes y que los CEDENTES no han ejecutado, y no ejecutarán, ningún acuerdo que entre en conflicto con la presente;

LOS CEDENTES además acuerdan ejecutar cualquier y todos los poderes de abogado, solicitudes, cesiones, declaraciones, juramentos y cualquier otro documento en relación con la presente necesario para perfeccionar dichos derechos, título e interés en el CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados;

LOS CEDENTES además pactan y acuerdan que los CEDENTES comunicarán al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, cualquier hecho conocido por nosotros respecto de dicha invención, y testificarán en cualquier procedimiento legal, firmarán todos los documentos legales, ejecutarán todas las divisionales, continuaciones, reexpediciones, reexaminaciones, solicitudes extranjeras u otros Títulos de Patentes, harán todas las declaraciones legítimas, y en general, harán todo lo posible para ayudar al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y designados a obtener y mantener en vigencia la adecuada protección para dicha invención en todos los países;

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo he puesto mi firma y sello este 22 de diciembre de 2011

(firma)
PRIYANKA ROYCHOWDHURY

Testigo: _____ (firma) _____ (firma)

Sharon Bragg (nombre)

Testigo: _____ (firma) _____ (firma)

Arturo J. Angel (nombre)

CESIÓN MUNDIAL

CONSIDERANDO QUE, **Priyanka Roychowdhury**, un ciudadano de _____, cuya dirección postal es 100 Man Center Drive, Apt. 63, San Rafael, California 94903; y **Robert A. Cedergren**, un ciudadano de los Estados Unidos de América, cuya dirección postal es 310 Cypress Lane, Libertyville, Illinois 60048; (en adelante referidos como "CEDENTES"), inventamos una invención nueva tal como se divulga en la solicitud de patente titulada "FORMULACIÓN DE PREMEZCLA DE DEXMEDETOMIDINA" identificada mediante el número de expediente de abogado 077350.0344, la cual,

- ☒ se está presentando actualmente con el registro de esta cesión
- ☐ se presentó una solicitud provisional el _____ como solicitud número _____
- ☐ se presentó una solicitud no provisional el _____ como solicitud número _____
- ☐ se presentó una solicitud PCT el _____ como solicitud número _____

CONSIDERANDO QUE, **HOSPIRA, INC.**, una corporación organizada y existente bajo las leyes de los Estados Unidos, que tiene su oficina principal en H1-4S 275 North Field Drive, Lake Forest, Illinois 60045 (en adelante referida como "CESIONARIO") desea adquirir nuestro derecho, título e interés completo en, para y bajo dicha invención y dicha solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES han vendido, cedido, transferido y traspasado, y por la presente venden, ceden, transfieren y traspasan al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, el derecho, título e interés completo en, para y bajo dicha invención y dicha solicitud provisional de los Estados Unidos, o dicha solicitud para Título de Patentes de los Estados Unidos, según sea el caso, y dicha invención en todas las solicitudes que reivindiquen prioridad para esta o se cambien a partir de esta, y todas las divisiones, renovaciones, continuaciones y continuaciones en parte de la misma, y todas las Patentes de los Estados Unidos que se puedan otorgar sobre esta y todas las reexpediciones, reexaminaciones y extensiones de la misma; y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, todas las solicitudes para patentes, modelos de utilidad y diseños que se puedan presentar a partir de esta en cualquier país o países diferentes de los Estados Unidos, junto con el derecho para presentar dichas solicitudes y el derecho para reivindicar para la misma los derechos de prioridad derivados de dichas solicitudes arriba mencionadas bajo las Leyes de Patentes de los Estados Unidos, la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional o normatividad nacional del país en el cual cualquiera de dichas solicitudes sea presentada, según se aplique; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, sin limitación, patentes, modelos de utilidad, certificado de inventores y diseños que puedan ser otorgados para dicha invención en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de la misma;

LOS CEDENTES por la presente autorizan y solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, y cualquier oficial de cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber sea expedir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial sobre las solicitudes como fueron mencionadas, a expedir las mismas al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, de conformidad con los términos de este instrumento;

LOS CEDENTES por la presente pactan y acuerdan que los CEDENTES tiene el derecho completo para transmitir el derecho, título e interés total por la presente cedido, que tal derecho, título e interés se encuentra libre de gravámenes y que los CEDENTES no han ejecutado, y no ejecutarán, ningún acuerdo que entre en conflicto con la presente;

LOS CEDENTES además acuerdan ejecutar cualquier y todos los poderes de abogado, solicitudes, cesiones, declaraciones, juramentos y cualquier otro documento en relación con la presente necesario para perfeccionar dichos derechos, título e interés en el CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados;

LOS CEDENTES además pactan y acuerdan que los CEDENTES comunicarán al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y designados, cualquier hecho conocido por nosotros respecto de dicha invención, y testificarán en cualquier procedimiento legal, firmarán todos los documentos legales, ejecutarán todas las divisionales, continuaciones, reexpediciones, reexaminaciones, solicitudes extranjeras u otros Títulos de Patentes, harán todas las declaraciones legítimas, y en general, harán todo lo posible para ayudar al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y designados a obtener y mantener en vigencia la adecuada protección para dicha invención en todos los países;

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo he puesto mi firma y sello este 22 de diciembre de 2011

(firma)
ROBERT A. CEDERGREN

Testigo: _____ (firma) _____ (firma)
_____ Michael S. Spenley _____ (nombre)

Testigo: _____ (firma) _____ (firma)
_____ (nombre ilegible) _____ (nombre)

124106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 005172	
				Bogotá D.C., Enero 18 de 2013 - 08:23:24	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446244923	17/01/2013	32.086.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS. TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00	500.000.00	
				=====	
				\$500.000.00	
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-045125- -00000-0000 Fecha: 2013-03-06 16:38:39 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 54					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Enero 18 de 2013 - 08:23:38					



No. 13-045125- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 16:38:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐