

**DPH-DESARROLLO DE SOLUCIONES
D98U
INFORME CIENTIFICO**

Título del informe: Estudios de Compatibilidad de Dexmedetomidina
Número de estudio: 98U-044-AP-97
Fecha del informe: 19 de diciembre de 1997
Nombre/Número de proyecto: Dexmedetomidina/HA021110
Referencia: : Cuadernos 60.536: 60-73
27.621: 102-108
Distribución: S. Ovenshire/D. Pecosky/Folio, D98U, AP4
K. Ray/J. Sayre, D6WD, AP34
M. Walton, L. Whent, IDC
N° de Folio: 98UD4497.R00

Escrito por: (12-23-97)
Lawrence Rhodes
Farmacéutico Analítico de Investigación Sénior
DPH Desarrollo de Productos Farmacéuticos

Autorizado por: (12-24-97)
D. Pecosky
Gerente
DPH Desarrollo de Productos Farmacéuticos

98U04497.R00

**INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot**

**No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.**

Tabla de Contenidos

Introducción

Objetivo

Procedimiento

Resultados/Discusión

Conclusión

98U04497.R00

**INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot**

**No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.**

INTRODUCCION

Dexmedetomidina es un anestésico inyectable que tiene buenas propiedades sedantes. Se ha sugerido que Dexmedetomidina podría ser usado en conjunto con otras drogas comunes en cuidados intensivos para sedar al paciente, especialmente durante el cuidado post-operatorio. El uso de Dexmedetomidina en conjunto con Fentanilo y Morfina puede reducir la cantidad de narcóticos administrados a un paciente en un procedimiento. De esta forma, se reducen los efectos secundarios y potencial abuso al administrar estas drogas.

En este informe los experimentos están resumidos, detallando los resultados obtenidos al seguir el protocolo. Los experimentos están diseñados para estimar la compatibilidad de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con la inyección de Sulfato de Morfina, USP 1mg/mL y la inyección de Citrato de Fentanilo, USP 50 mcg/mL.

Considerar que se realizaron cambios menores al protocolo (9403-97-001) para el Experimento II. Los cambios al protocolo se realizaron para acomodar las capacidades de flujo de las bombas Abbott Lifecare 4100 PCA, el vial de 30 ML y ensamblaje del inyector, y la tubería disponible para conectar las bombas al "Y-site". El cambio específico fue la velocidad de flujo que la bomba PCA permitió para el suministro de las drogas. Las bombas PCA pudieron suministrar los 10 mg de Morfina iniciales en 6 minutos en vez de los 10 minutos mencionados en un memorándum con fecha 7 de octubre de 1997 por Keith Ray. Las bombas suministran una dosis de carga de aproximadamente 100 ml / hr., y tienen la capacidad bajo un flujo continuo para entregar 20 ml / hr. Por lo tanto, elegimos la dosis de carga para la morfina de 100 mL/hr. ó 1.66 mL/minuto. Además, la carga del fentanilo fue suministrada en 1.2 minutos en vez de 2 minutos debido a las restricciones de flujo. La carga de Dexmedetomidina fue ejecutada según el protocolo. Se usó un vial de 30 mL y un inyector (Lista 6021) con esta bomba PCA en vez de una jeringa de 30 mL, ya que la bomba solo permite el uso de este dispositivo.

La tubería utilizada para este estudio fue la Lista 3559, que contiene un tubo de suministro alargado en el sitio de unión en Y, en vez de la Lista 6514 que tiene un tubo de entrega corto en el en el sitio de unión en Y. Se requirió de este cambio para proporcionar la conectividad apropiada para llevar a cabo este estudio de buena manera en el laboratorio. Además, se puede destacar las iniciales de morfina y fentanilo o tubería cebada no fueron testeadas dado que el ensayo de Dexmedetomidina CLAE fue usado para el análisis.

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es estimar la compatibilidad de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con la inyección de Sulfato de Morfina, USP 1mg/mL, y la inyección de Citrato de Fentanilo, USP 50 mcg/mL. Se determinarán mediciones físicas (es decir, cambio de color, turbiedad o precipitación) y valor de ensayo por CLAE.

PROCEDIMIENTO

I. Experimento Uno (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas).

Equipos y materiales

Inyección de Sulfato de Morfina, USP (Lote 30-476-DK)

Inyección de Citrato de Fentanilo, USP (Lote 31-160-DK)

Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC)

Tubos de ensayo de fondo plano de 15 mL y de 15mm de diámetro

Método

En duplicado, se mezclaron 1mL de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC) y 1mL de la inyección de Citrato de Fentanilo (Lote 31-160-DK) en un tubo de ensayo de vidrio incoloro, transparente y neutro con fondo plano y con un diámetro interno de 15mm.

En duplicado se mezclaron 1mL de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC) y 1mL de la inyección de Sulfato de Morfina (Lote 30-476-DK) en un tubo de ensayo de vidrio incoloro, transparente y neutro con fondo plano y con un diámetro interno de 15mm.

Las observaciones de las muestras fueron registradas en cuanto se realizó la mezcla, después de 30 minutos, 60 minutos, 2 horas, y 4 horas. Después de 24 horas las muestras fueron inyectadas en CLAE siguiendo el método 90.C-1681 (fecha actual 08-27-96). Las muestras se examinaron con luz de día difusa visualizándose horizontalmente contra un fondo blanco para el cambio de color. Las muestras también fueron examinadas con luz de día difusa visualizándose horizontalmente sobre un fondo negro para detectar opacidad, turbiedad, burbujas de gas, y precipitación.

Experimento 2 (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas cuando se administraron vía sistema de suministro de fármacos con sitio de unión en Y)

Equipos y materiales

Dos infusores Abbot Lifecare 4100 PCA Plus II (n/s 00015952 y n/s 0053674).

Set PCA, Mini-Bore/perforación, con válvula-SL integral Anti-Siphon (Lista 3559, Lote 33-106-DT-01 con sitio de unión en Y)

Set PCA de infusión continua, Mini-Bore/perforación, con válvula-SL integral Anti-Siphon (Lista 6517, Lote 13-151-DT-01)

30mL de vial vacío estéril e inyector (Lista 6021, Lote 32-549-R1)

Inyección de Sulfato de Morfina, USP (Lote 30-476-DK)

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA

RESTRINGIDA

**División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot**

**No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.**

Inyección de Citrato de Fentanilo, USP (Lote 31-160-DK)
Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC)

Método

1. Preparada una solución de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina combinando diez ampollas. Se toma una muestra de esta solución para el ensayo CLAE. Esta es la muestra inicial de dexmedetomidina.
2. Se repite el paso 1 usando la solución intravenosa. Notar que se combinan 3 viales de morfina y 2 ampollas de fentanilo. Notar también que estas muestras no se llevan a cabo por ensayo CLAE.
3. Se ceba un vial de 30mL e inyector con la solución de dexmedetomidina e inmediatamente se toma una muestra a través de una aguja hipodérmica para el ensayo CLAE.
4. Se repite el paso 3 con la solución intravenosa, usando otro vial de 30mL e inyector. Esta muestra no se lleva a cabo por ensayo CLAE.
5. Se adjunta el vial e inyector que contiene la solución de dexmedetomidina al largo de la tubería, Lista 6517. Se ceba manualmente la tubería y se toma una muestra para el ensayo CLAE. Se toma otra muestra después de haber cebado manualmente por 10 minutos y se testea por ensayo CLAE.
6. Se repite el paso 5 usando la solución intravenosa y se adjunta el vial e inyector que contiene la solución a lo largo de la tubería, Lista 3559 (Este set contiene el sitio de unión en Y). Esta muestra no se llevó a cabo por ensayo CLAE.
7. Se adjunta la tubería (distal) de dexmedetomidina a la tubería intravenosa que contiene el sitio de unión en Y (proximal). Se ceba manualmente la tubería del vial e inyectores y se advierten cambios físicos que pueda tener la solución. Se toma una muestra del sitio de unión en Y, esta es la muestra inicial del sitio de unión en Y.
8. Se adjunta los viales e inyectores a la bomba PCA. Se fijan las dosis de carga de 10 mg de morfina en 6 minutos y luego a un flujo continuo de 4.2mL/hr por 54 minutos. Se fija un flujo continuo de dexmedetomidina de 2.1 mL/hr. en 6 minutos y luego un flujo continuo a 0.14mL/hr. por 54 minutos. Para el fentanilo se fija la dosis de carga de 100mcg en 1.2 minutos y luego a un flujo continuo de 4.2mL/hr. por 58.8 minutos. Además, para el fentanilo se fija la velocidad de flujo de dexmedetomidina de 2.1mL/hr. por 1.2 minutos, y luego a un flujo continuo de 0.14 mL/hr. por 58.8 minutos.
9. Se toman muestras para el ensayo CLAE de la punta del sitio de unión en Y a los 6, 15, 30, 45 y 60 minutos para morfina. Se toman muestras para ensayo CLAE de la punta del sitio de unión en Y a los 2, 15, 30, 45 y 60 minutos para fentanilo. Las muestras se recopilaban por 5 minutos antes del punto de tiempo de recopilación para obtener suficiente volumen para el ensayo CLAE.

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

II. Experimento Dos (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas cuando se administraron vía sistema de suministro de fármacos con sitio de unión en Y).

La compatibilidad física de dexmedetomidina con morfina y fentanilo al ser administradas vía sitio de unión en Y, fue considerado compatible. No se observó precipitación o partículas durante el protocolo en puntos de observación visual alguno. Los resultados de potencia para el estudio de protocolo se encuentran resumidos en la Tabla II.

Tabla II
Resumen de Data del Experimento II

Compatibilidad de Dexmedetomidina con Morfina

Muestra	Análisis 1	Análisis 2	Promedio	Teórico	% Teoría
Dex inicial					
Jeringa de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex 10 mm					
Cebado en unión Y					
6 minutos					
15 minutos					
30 minutos					
45 minutos					
60 minutos					

Compatibilidad de Dexmedetomidina con Fentanilo

Muestra	Análisis 1	Análisis 2	Promedio	Teórico	% Teoría
Dex inicial					
Jeringa de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex 10 mm					
Cebado de unión Y					
6 minutos					
15 minutos					
30 minutos					
45 minutos					
60 minutos					

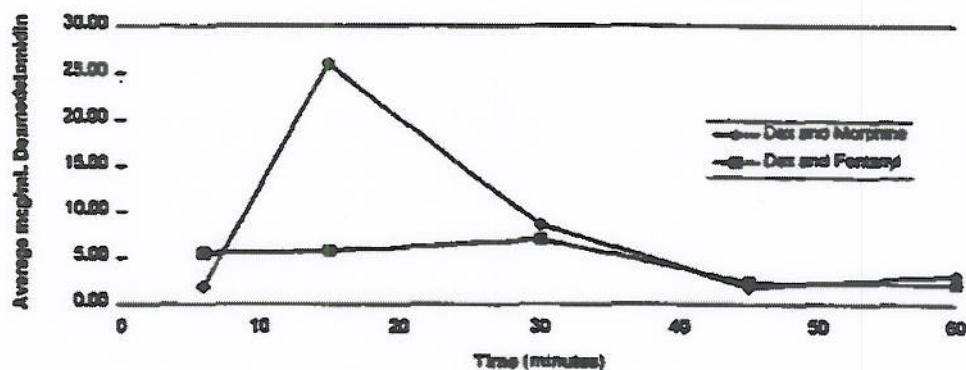
Los resultados indican que hay indicios de una leve absorción inicial de dexmedetomidina a la tubería PCA. Sin embargo, hay saturación como demuestra la muestra de tubería de 10 minutos para el estudio de morfina y dexmedetomidina. La figura 1 demuestra la representación gráfica de la concentración de dexmedetomidina en distintos momentos una vez que la muestra inicial cebada en el sitio de unión en Y es tomada y comienza el estudio de la bomba.

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

Figura 1
Representación gráfica de Dexmedetomidina
Concentración vs los distintos intervalos de Recopilación



Se observa que la concentración de dexmedetomidina varía en este estudio, especialmente al comienzo del experimento. El experimento de morfina demuestra un gran bolo seguido momentos que producen resultados más teóricos o esperados. Después de 60 minutos de flujo continuo, se logra la concentración teórica de dexmedetomidina. En el caso del experimento de fentanilo y dexmedetomidina, se puede ver el bolo en un plazo de 30 minutos y es menor en intensidad. Esto probablemente se deba a la dosis de carga de fentanilo en 1.2 minutos versus morfina en 6 minutos.

CONCLUSION

El objetivo principal de este estudio era examinar las compatibilidades físicas de dexmedetomidina con morfina y fentanilo. Los resultados indican que dexmedetomidina es considerada compatible por el criterio establecido en el protocolo 9403-97-001. No obstante, es interesante observar que una posible absorción a la tubería ocurre con dexmedetomidina en el cebado del tubo inicial. Además, durante el estudio de recopilación los valores teóricos de la concentración de dexmedetomidina variaron enormemente al principio del experimento y después se nivelaron y acercaron a la teoría al final.

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

RESULTADOS/DISCUSSION**1. Experimento Uno (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas).**

Las observaciones visuales para la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con sulfato de morfina y la inyección de Citrato de Fentanilo indican que son "compatibles visualmente". No hubo cambio de color y las soluciones estaban libres de opacidad, turbiedad, burbujas de gas, y precipitación. La Tabla 1 expone los resultados del Experimento Uno.

Tabla 1
Resumen del Experimento Uno, Evaluación Visual

Dexmedetomidina y Fentanilo

Muestra 1							Muestra 2						
Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P	Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P
0.0	X						0.0	X					
0.5	X						0.5	X					
1.0	X						1.0	X					
2.0	X						2.0	X					
4.0	X						4.0	X					

Dexmedetomidina y Morfina

Muestra 1							Muestra 2						
Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P	Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P
0.0	X						0.0	X					
0.5	X						0.5	X					
1.0	X						1.0	X					
2.0	X						2.0	X					
4.0	X						4.0	X					

NC=Sin cambio visible de color
CC=Cambio de color
O=Opacidad
T=Turbiedad
G=Burbujas de gas
P=Precipitación

98U04497.R00

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

CENTRO INTERNACIONAL DE DESARROLLO

INFORME

Nº: 98-020

Fecha: 31 julio 1998

TITULO: ESTUDIO PARA INVESTIGAR LA COMPATIBILIDAD DE LA INYECCIÓN DE CLORHIDRATO DE DEXMEDETOMIDINA (100MCG/ML, DEXMEDETOMIDINA COMO BASE), CON OTROS FLUIDOS DE INFUSION UTILIZADOS EN EL AREA DE CUIDADOS INTENSIVOS.

PARA: J. Sayre, D6WD

COPIAS A: Dr. R. Bachand, D&RP
Dr. O. Maki-Ikola, Orion Pharma
C. Ward, D6RJ
D. Pecosky, D98U
Dr. M. Etropolski, D6WD

ESCRITO POR: M. Johnstone/M. J. Walton/L. A. Whent

APROBADO POR: Dr. W. Mann/Dr. L. Feely

Dr. R. L. Horder

Gerente de Departamento

Director, Centro Internacional de Desarrollo

IDC
Laboratorios Abbott Ltda.
Quensborough,
Kent, Inglaterra, ME11 5EL.

Tel Nacional: (01795)580099
Internacional: +44 1795 580099
Fax: Oficina Central (01795)5934055

Resumen

Se propone el clorhidrato de dexmedetomidina como sedante en unidades de cuidados intensivos. Se llevaron a cabo estudios para investigar la compatibilidad de la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg/ml, base de dexmedetomidina), con soluciones de infusión comúnmente administradas en unidades de cuidados intensivos.

Los experimentos fueron diseñados para investigar la compatibilidad física de la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg/ml, base de dexmedetomidina), con una selección de fármacos de infusión por evaluación visual. Se confirmó la compatibilidad química usando técnicas de CLAE en las combinaciones de dexmedetomidina/solución de infusión, donde sea posible.

Los resultados indican que los fármacos expuestos más abajo, fueron físicamente compatibles con la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg/ml, base de dexmedetomidina), basado en la evaluación visual.

- | | |
|-------------------------|--|
| ▪ Soluciones IV | solución de Ringer, 5% Dextrosa, 20% Manitol, 0,9% Cloruro de Sodio |
| ▪ Agentes de Inducción | Sodio Tiopental, Etomidato |
| ▪ Relajantes Musculares | Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, cis-Atracurio, Cloruro Mivacurium |
| ▪ Agentes Vasoactivos | Bromuro de Glicopirrolato, Fenilefrina HCl, Sulfato de Atropina |
| ▪ Sedante | Midazolam |
| ▪ Otros | Plasma sustituto (haemaccel) |

No fue posible determinar compatibilidad física de la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg/ml, base de dexmedetomidina) con Intralipid (aceite de soya purificado) debido a la capacidad de suspensión.

En las instancias en las que la evaluación de la compatibilidad química de CLAE era posible, se observó que no hubo degradación de dexmedetomidina.

Los analgésicos narcóticos de sulfato de morfina y citrato de fentanilo fueron evaluados por separado por la División de Productos Hospitalarios Abbott (DPH), y los detalles y resultados del experimento se presentan en el Apéndice 1.

Los resultados han demostrado que la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) puede ser administrada junto con esos fármacos mencionados anteriormente, incluyendo el sulfato de morfina y citrato de fentanilo. El uso con Intralipid, sin embargo, no se recomienda sin una mayor investigación.

Otro estudio se llevará a cabo para testear la compatibilidad de la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) con los siguientes fármacos. Se emitirá un informe al término de este estudio.

- | | |
|------------------------|--|
| ▪ Soluciones IV | Solución Ringer-lactato |
| ▪ Agentes de Inducción | Propofol |
| ▪ Agentes Vasoactivos | Dopamina, Epinefrina, Efedrina, Dobutamina |
| ▪ Otros | Inyección de Acido Amino |

Introducción

El clorhidrato de dexmedetomidina es un nuevo adrenérgico antagonista alfa 2 altamente selectivo que está siendo desarrollado por Pharma Orion y Abbott, como un sedante para unidades de cuidados intensivos para proporcionar sedación sin depresión respiratoria. Se han realizado estudios de compatibilidad en IDC y DPH para determinar la compatibilidad de dexmedetomidina cuando se utiliza en conjunto con otros fármacos usados comúnmente para el cuidado intensivo.

Para suministrar tanto dexmedetomidina como un segundo fármaco/solución de infusión al paciente, se usa un sistema "doble" de tubos que incorpora el sitio de unión en Y. Es en este punto, donde se juntan las dos soluciones de infusión, cualquier problema potencial de

compatibilidad puede ser anticipado. La compatibilidad de los dos componentes fueron medidos cualitativamente al examinar las características físicas de la solución, y cuantitativamente (donde fuese posible), al testear muestras de infusión pre y post para dexmedetomidina.

Experimental

Soluciones de infusión y fármacos comúnmente usados en unidades de cuidados intensivos fueron testeadas por su compatibilidad con la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina). Las preparaciones se exponen en la Tabla 1.

Los analgésicos narcóticos de sulfato de morfina y citrato de fentanilo fueron evaluados por separado por la División de Productos Hospitalarios Abbott (DPH). El Apéndice 1 contiene el informe DPH 98U-044-AP-97, que detalla los estudios llevados a cabo y resultados generados por DPH.

Tabla 1: Soluciones de infusión y Fármacos Comúnmente Usados en Unidades de Cuidados Intensivos

Drug Category	Drug Name	Trade Name	Manufacturer	Strength
IV Solutions	Ringers Solution	-	Fresenius	-
	5% Dextrose	-	Abbott	5% w/v
	20% Mannitol	-	Fresenius	20% w/v
	0.9% Sodium Chloride	-	Fresenius	0.9% w/v
Induction Agents	Thiopental Sodium	Intraval	May & Baker	2.5g in 100 ml
	Etomidate	Hypnomidate	Janssen-Cilag	2 mg/ml
Muscle Relaxants	Vecuronium Bromide	Norcuron	Organon Teknika	10 mg per vial
	Pancuronium Bromide	Pavulon	Organon Teknika	4 mg in 2 ml
	Succinylcholine (Succinethonium Chloride)	Anectine	GlaxoWellcome	100 mg in 2 ml
	cis - Atracurium	Tracrium	GlaxoWellcome	250 mg in 25 ml
	Mivacurium Chloride	Mivacron	GlaxoWellcome	20 mg in 10 ml
Vasocactive Agents	Glycopyrrolate Bromide	Robinul	A.H.Robins	200 mcg/ml
	Phenylephrine HCl	Phenylephrine	Knoll	10 mg/ml
	Atropine Sulphate	-	Hillcross	600 mcg/ml
Sedative	Midazolam	Hypnovel	Roche	10 mg in 2ml
Others	Purified Soybean oil	Intralipid	Pharmacia	10%
	Plasma-substitute	Haemacel	Hoechst Marion Roussel	3.5%
Narcotic Analgesics	Fentanyl Citrate			
	Morphine Sulphate			

Experimento 1 - Compatibilidad Física de la Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) con Soluciones Intravenosas – por evaluación visual.

(i) Se mezcla una inyección de 1mg de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina), y 1mg de solución de infusión (preparada como para usar en un tratamiento de cuidado intensivo), en un tubo de ensayo transparente y con vidrio neutro.

(ii) Se mezcla 1mg de dexmedetomidina, 2mcg/ml solución de base y 1mg de solución de infusión (preparada como para usar en un tratamiento de cuidado intensivo), en un tubo de ensayo

transparente y con vidrio neutro. Dexmedetomidina a 2mcg/ml representa una concentración típica usada en situaciones clínicas como sedante. La ampolla de 100mcg/ml es diluida en una solución salina normal para obtener esta concentración.

Las concentraciones de soluciones de infusión testeadas se basaron en aquellas típicamente usadas en prácticas clínicas y con referencia al libro "Handbook on Injectable Drugs", de Lawrence A. Trissel.

Evaluación de Resultados

Muestras de observaciones de la solución después de la mezcla inicial fueron registradas inmediatamente al ser mezcladas, a los 30 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, y a las 24 horas. En cada punto en el tiempo las muestras fueron examinadas con luz de día difusa, mirando horizontalmente contra un fondo blanco para cambio de color, y contra un fondo negro para detectar de opacidad, turbiedad, burbujas de gas y precipitación.

Las mezclas apropiadas para un análisis CLAE (refiérase a la Tabla 2), fueron analizadas 24 horas después de realizar la mezcla, y sus cromatogramas inspeccionados en caso de peaks derivados. Cualquier solución que no mostró cambio, ha sido definida como "Físicamente Compatible".

Experimento 2 - Compatibilidad Física de la Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) con Soluciones Intravenosas cuando se administraron vía sistema de suministro de fármacos con sitio de unión Y.

Detalles de Equipos/Tubería

Referirse al apéndice 2 para la disposición de equipos.

Jeringa: 30 ml B-D Plastipak, (polipropileno)

Tubería: IVAC Medical Systems, PVC Low sorbing extensión set, 200 cm, 1.6 ml, List G40620

Set de Infusión con sitio de union Y: Abbott Venisystems PCA Mini-Bore Y-Type I.V Set, 2.3 ml, List 355994

Aguja Hipodérmica: B-D Microlance, 21 Gauge, 1.5 pulgadas

Bomba de Jeringa: Abbott Lifecare 4200 PCA/Infusor

Método

1. Se preparó una solución de 2mcg/ml de dexmedetomidina al diluir una Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina), números de lote 21-266-DK y XK001, con 0.9% p/v salina normal. Esta fue la "muestra inicial de dexmedetomidina" tomada para el ensayo de dexmedetomidina.

2. También se preparó una solución de la solución intravenosa que estaba siendo testada a una concentración apropiada para el fármaco. El libro "Handbook on Injectable Drugs", de Lawrence A. Trissel, proporcionó información sobre la concentraciones de las soluciones intravenosas administradas en cuidados intensivos, las concentraciones se exponen en las Tablas 3 a 8.

3. Se cebó una jeringa de 30ml con la solución de dexmedetomidina, recopilando inmediatamente una muestra en el punto D1 (ver apéndice 2), vía una aguja hipodérmica. Esta fue la "muestra cebada de la jeringa de dexmedetomidina" tomada del ensayo de dexmedetomidina.

4. El paso 3 se repitió con la solución intravenosa usando otra jeringa.

5. La jeringa que contenía dexmedetomidina se adjuntó a la tubería y se cebó manualmente. Se tomó una muestra en el punto D2 (ver apéndice 2) para ensayo. . Esta fue la "muestra cebada de la jeringa de dexmedetomidina" tomada para ensayo de dexmedetomidina. Luego, la tubería se conectó al Set de Infusión con sitio de unión en Y y la solución de dexmedetomidina se cebó manualmente al sitio de unión en Y.

6. La jeringa que contenía la solución intravenosa se adjuntó al Set de Infusión con sitio de unión en Y y la tubería se cebó manualmente al sitio de unión en Y.

7. Ambas jeringas se conectaron a las bombas PCA, las cuales se hicieron funcionar de forma simultánea, para administrar 6.5ml/hr. Después de 20 minutos, para permitir un equilibrio, la "muestra inicial-Y" se recopiló vía una aguja hipodérmica adjunta al Set de Infusión con sitio de unión en Y.

Nota: La velocidad de flujo de 6.5ml/hr. se eligió como la velocidad requerida para administrar dexmedetomidina a 0.2mcg/kg/hr. a un paciente de 65kg usando una solución de 2mcg/ml. Esta es la velocidad de dosis de mantenimiento usada en los ensayos clínicos. Para los propósitos de este experimento, la otra solución de infusión se bombeó a la misma velocidad de flujo.

8. Se recopilaron más muestras a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos y 2 horas, para un análisis CLAE de dexmedetomidina.

Nota: En cada punto de tiempo en el Experimento 2, la apariencia de la solución en el sitio de unión en Y fue inspeccionada para ver cambios, y los resultados fueron evaluados tal como en el Experimento 1. El experimento con sitio de unión en Y no fue realizado para Intralipid (aceite de soya purificado) dado que no fue posible evaluar visualmente su compatibilidad física por la opacidad de la emulsión.

Procedimiento de Ensayo

El método del ensayo CLAE utilizado, se basó en ISTMRE-0112 "Ensayo, CLAE: Ensayo y Sustancias Relacionadas en la Inyección Dexmedetomidina, 100mcg/ml". Antes de evaluar cualquier muestra, se realizó un control de la linealidad de 0.5 a 4 mcg / ml. Se encontró que el coeficiente de correlación fue de 0.9999 e intercepto en X de 0.07mcg/ml. Se utilizaron las siguientes condiciones cromatográficas para testear las muestras.

Columna: LiCrospher 100 RP-18 (5mcm), 125x4mm i.d. (Merck)
Fase Móvil: Metanol: 0.005M Tampón de fosfato (volumen 60-40)
Velocidad de Flujo: 1.0 ml/minuto
Longitud de Onda: 220 nm
Volumen de inyección: 100 mcl

Las soluciones de muestra fueron inyectadas directamente. Los resultados se calcularon usando el método externo estándar usando mediciones del peak de área.

Las mezclas que se analizaron por CLAE están resumidas en la Tabla 2. No se analizaron Intralipid (aceite de soya purificado) ni Haemaccel (sustituto de plasma) debido a que se pensó que su naturaleza física no era compatible con el sistema. Para Etimodato, Succinilcolina, cis-Atracurio, Cloruro Mivacurium, Sulfato de Atropina, y Midazolam, la cuantificación del punto máximo de dexmedetomidina no fue posible debido a la interferencia del cromatograma de la solución del fármaco.

Tabla 2: Estudio de Fármacos apropiados/no apropiados para una evaluación CLAE con Dexmedetomidina

Drug Category	Drug Name	
	Suitable for HPLC analysis	Not suitable for HPLC analysis
IV Solutions	Ringers Solution 5% Dextrose 20% Mannitol 0.9% Sodium Chloride	-
Induction Agents	Thiopental Sodium	Etomidate
Muscle Relaxants	Vecuronium Bromide Pancuronium Bromide	Succinylcholine cis - Atracurium Mivacurium Chloride
Vasoactive Agents	Glycopyrrolate Bromide Phenylephrine HCl	Atropine Sulphate
Sedative	-	Midazolam
Others	-	Purified Soybean Oil Plasma - Substitute

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Experimento 1: a) Compatibilidad Física basado en una Evaluación Visual

Los resultados para la evaluación visual de la solución de dexmedetomidina con fluidos de infusión y fármacos comúnmente usados en Unidades de Cuidados Intensivos, se presentan en las Tablas 3 a 8.

La Tabla 3 muestra que no hay cambio alguno en la apariencia de la solución cuando la solución de dexmedetomidina se mezcla con soluciones de Ringer, Dextrosa, Manitol, y Cloruro de Sodio, a lo largo del tiempo de estudio.

Las Tablas 4, 5 y 6 muestran que no hay cambios en la apariencia de la solución cuando la solución de dexmedetomidina se mezcla con Sodio Tiopental, Etomidato, Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, cis-Atracurio, Cloruro Mivacurium, Bromuro de Glicopirrolato, Fenilefrina, y Sulfato de Atropina.

La Tabla 7 muestra que no hay cambios en la apariencia de la solución cuando la solución de dexmedetomidina se mezcla con Midazolam o el Sustituto de Plasma (haemaccel). No fue posible evaluar la mezcla de Intralipid (aceite de soya purificado) con la solución de dexmedetomidina debido a la opacidad del Intralipid. Las soluciones aparentemente no se mezclan.

Experimento 1: b) Evaluación CLAE de muestras mezcladas por 24 horas.

Las muestras de 24 horas de mezclas apropiadas para ser testeadas por CLAE (referirse a la Tabla 2) fueron analizadas.

La inspección de los cromatogramas indicó que no hubo peaks derivados de dexmedetomidina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Experimento 2: a) Compatibilidad con sitio de unión en Y.

No hubo incompatibilidad física en el sitio de unión en Y para ninguna de las soluciones de infusión de dexmedetomidina testeadas.

El análisis CLAE fue realizado para determinar si eran evidentes incompatibilidades importantes entre los fármacos o soluciones de infusión al ser mezclados con dexmedetomidina. Los resultados CLAE se presentan en las Tablas 8 a 11.

Los resultados de ensayo de dexmedetomidina demuestran algunas fluctuaciones, que pueden ser atribuidas a:

- La baja concentración de dexmedetomidina, 1mcg/ml. A este nivel, una variación analítica puede dar cuenta de $\pm 2\%$ en el resultado de ensayo de dexmedetomidina
- Baja velocidad de flujo de las bombas de las jeringas (las bombas de jeringas Abbott Life Care

fueron fijadas para administrar tanto dexmedetomidina como la solución de estudio a 6.5ml/hr.)

- La precisión de las bombas de las jeringas
- El diseño del experimento, donde la mezcla completa los dos componentes, puede no lograrse al momento de la muestra inicial.

Variaciones en los resultados de ensayo en los primeros tiempos, se pueden atribuir a las razones anteriores, los resultados al final del proceso, sin embargo, son generalmente cercanos al valor teórico.

En general, los resultados CLAE indican que no se evidencia incompatibilidad química entre dexmedetomidina y las soluciones de infusión testeadas. Esto respalda la conclusión que no existe incompatibilidad física basada en la evaluación visual de las mezclas.

Conclusión

Basado en los estudios mencionados más arriba, y aquellos realizados por DPH, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

Aparentemente no existe incompatibilidad física cuando se mezcla la Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) con las soluciones de infusión en mezclas simples o en el experimento con sitio de unión en Y, con la excepción de Intralipid (aceite de soya purificado), que no pudo ser evaluado visualmente.

- Etomidato y Haemaccel son lentos en mezclarse con la solución de dexmedetomidina, no obstante, cuando se mezcló completamente, no se evidenció inestabilidad física o incompatibilidad.
- La compatibilidad química se confirmó por CLAE para varias soluciones (referirse a Tabla 2), y no se observaron peaks derivados de dexmedetomidina en los cromatogramas obtenidos.

Recomendaciones

Los resultados han demostrado que la Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) puede ser administrada junto con los fármacos que se exponen más abajo.

- | | |
|-------------------------|---|
| ▪ Soluciones IV | solución de Ringer, 5% Dextrosa, 20% Manitol, 0,9% Cloruro de Sodio |
| ▪ Agentes de Inducción | Sodio Tiopental, Etomidato |
| ▪ Relajantes Musculares | Bromuro de Vecuronio, Bromuro de Pancuronio, Succinilcolina, cis-Atracurio, |
| | Cloruro Mivacurium |
| ▪ Agentes Vasoactivos | Bromuro de Glicopirrolato, Fenilefrina HCl, Sulfato de Atropina |
| ▪ Sedante | Midazolam |
| ▪ Otros | Plasma sustituto (haemaccel) |

No se recomienda el uso con Intralipid sin una mayor investigación.

Otro estudio se llevará a cabo para testear la compatibilidad de la inyección de clorhidrato de dexmedetomidina (100 mcg / ml, base de dexmedetomidina) con los siguientes fármacos. Se emitirá un informe al término de este estudio.

- | | |
|------------------------|--|
| ▪ Soluciones IV | Ringer lactato |
| ▪ Agentes de Inducción | Propofol |
| ▪ Agentes Vasoactivos | Dopamina, Epinefrina, Efedrina, Dobutamina |
| ▪ Otros | Inyección de Acido Amino |

(cuaderno de referencia del laboratorio 997/1-94, 134-208)

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1

Tabla 3 – Evaluación visual de fluidos IV de infusión con dexmedetomidina (muestras de 0-24 horas).

Time Point	Ringers Solution Used 'as is' with		5% Dextrose Used 'as is' with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	NC	NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC

Time Point	20% Mannitol Used 'as is' with		0.9% Sodium Chloride Used 'as is' with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	NC	NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC

Dex. – Solución de clorhidrato de dexmedetomidina (potencia exhibida como base de dexmedetomidina)
NC – Sin cambio

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1 – (continuación)

Tabla 4 - Evaluación visual de agentes de inducción con dexmedetomidina (muestras de 0-24 horas).

Time Point	Thiopental Sodium 25 mg/ml with		Etomidate 2 mg/ml with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	**NC	**NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC

** - Las muestras se mezclaron de forma lenta al comienzo.

Dex. – Solución de clorhidrato de dexmedetomidina (potencia exhibida como base de dexmedetomidina)
NC – Sin cambio

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1 – (continuación)

Tabla 5 - Evaluación visual de relajantes musculares con dexmedetomidina (muestras de 0-24 horas).

Time Point	Vecuronium Bromide 0.1 mg/ml with		Pancuronium Bromide 0.8 mg/ml with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	NC	NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC

Time Point	Succinylcholine 20 mg/ml with		cis-Atracurium 0.5 mg/ml with		Mivacurium Chloride 2 mg/ml with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	NC	NC	NC	NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Dex. – Solución de clorhidrato de dexmedetomidina (potencia exhibida como base de dexmedetomidina)
NC – Sin cambio

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 1 – (continuación)

Tabla 6 - Evaluación visual de agentes vasoactivos con dexmedetomidina (muestras de 0-24 horas).

Time Point	Glycopyrrolate Bromide 16 mcg/ml with		Phenylephrine HCl 10 mg/ml with		Atropine Sulphate 0.4 mg/ml with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	NC	NC	NC	NC
30 minutes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
60 minutes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
2 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC
24 hours	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Tabla 7 - Evaluación visual de otros agentes con dexmedetomidina (muestras de 0-24 horas).

Time Point	Midazolam 2.5 mg/ml with		Purified Soybean Oil Used 'as is' with		Plasma-substitute Used 'as is' with	
	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml	Dex. 100 mcg/ml	Dex. 2 mcg/ml
Initial	NC	NC	Physical evaluation was not possible due to Intralipids' opaque appearance.		*NC	*NC
30 minutes	NC	NC			NC	NC
60 minutes	NC	NC			NC	NC
2 hours	NC	NC	Upon mixing solutions proved to be immiscible.		NC	NC
4 hours	NC	NC			NC	NC
24 hours	NC	NC			NC	NC

** - Las muestras se mezclaron de forma lenta al comienzo.

Dex. – Solución de clorhidrato de dexmedetomidina (potencia exhibida como base de dexmedetomidina)
NC – Sin cambio

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2 – Resultados de ensayo de dexmedetomidina del experimento de compatibilidad con sitio de unión en Y.

Tabla 8 – Dexmedetomidina con fluidos de infusión.

Infusion Fluids	Ringers Solution	20% Mannitol
Trade Name	-	-
Lot no./Expiry Date	23398 / Apr 2001	23263 / Aug 2002
Actual Concentration	used as is	used as is
Theoretical Dex. concentration at Y-Site	1.111 mcg/ml	1.063 mcg/ml
Sampling Time Points	% Theoretical Dexmedetomidine Concentration	
Y - Initial	96	68
Y - 15 minutes	96	91
Y - 30 minutes	95	87
Y - 45 minutes	97	86
Y - 60 minutes	101	94
Y - 120 minutes	95	92

Infusion Fluids	0.9% Sodium Chloride	5% Dextrose
Trade Name	-	-
Lot no./Expiry Date	23198 / N/A	03-264-JT / N/A
Actual Concentration	used as is	used as is
Theoretical Dex. concentration at Y-Site	1.206 mcg/ml	1.189 mcg/ml
Sampling Time Points	% Theoretical Dexmedetomidine Concentration	
Y - Initial	100*	100*
Y - 15 minutes	91	133
Y - 30 minutes	94	132
Y - 45 minutes	87	128
Y - 60 minutes	95	131
Y - 120 minutes	93	134

*- Y-inicial se asume como la mitad de la concentración de la muestra de dexmedetomidina.

N/A – No disponible.

Dex. – Base de dexmedetomidina.

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2 – Resultados de ensayo de dexmedetomidina del experimento de compatibilidad con sitio de unión en Y (continuación).

Tabla 9 – Dexmedetomidina con Agentes de Inducción.

Induction Agent	Thiopental Sodium
Trade Name	Intraval
Lot no./Expiry Date	6L126 / Nov 2001
Actual Concentration	25 mg/ml
Theoretical Dex. concentration at Y-Site	1.047 mcg/ml
Sampling Time Points	% Theoretical Dexmedetomidine Concentration
Y - Initial	90
Y - 15 minutes	98
Y - 30 minutes	89
Y - 45 minutes	94
Y - 60 minutes	105
Y - 120 minutes	105

Tabla 10 – Dexmedetomidina con Relajantes Musculares.

Muscle Relaxants	Vecuronium Bromide	Pancuronium Bromide
Trade Name	Norcuron	Pavulon
Lot no./Expiry Date	7969604 / Jul 99	6315 / Oct 98
Actual Concentration	0.1 mg/ml	0.8 mg/ml
Theoretical Dex. concentration at Y-Site	1.070 mcg/ml	1.206 mcg/ml
Sampling Time Points	% Theoretical Dexmedetomidine Concentration	
Y - Initial	89	100*
Y - 15 minutes	88	98
Y - 30 minutes	89	94
Y - 45 minutes	99	93
Y - 60 minutes	88	91
Y - 120 minutes	85	97

*- Y-inicial se asume como la mitad de la concentración de la muestra de dexmedetomidina.
Dex. – Base de dexmedetomidina.

RESULTADOS DEL EXPERIMENTO 2 – Resultados de ensayo de dexmedetomidina del experimento de compatibilidad con sitio de unión en Y (continuación).

Tabla 11 – Dexmedetomidina con Agentes Vasoactivos.

Vasoactive Agent	Glycopyrrolate Bromide	Phenylephrine HCl
Trade Name	Robinul	Phenylephrine
Lot no./Expiry Date	N103 / Mar 2002	5N4 / Sep 99
Actual Concentration	16 mcg/ml	10 mcg/ml
Theoretical Dex. concentration at Y-Site	1.189 mcg/ml	1.054 mcg/ml
Sampling Time Points	% Theoretical Dexmedetomidine Concentration	
Y - Initial	100 *	72
Y - 15 minutes	91	98
Y - 30 minutes	90	92
Y - 45 minutes	82	94
Y - 60 minutes	93	94
Y - 120 minutes	90	93

*- Y-inicial se asume como la mitad de la concentración de la muestra de dexmedetomidina.
Dex. – Base de dexmedetomidina.

Apéndice 1

Título del Informe: Estudios de Compatibilidad de Dexmedetomidina

Número de Estudio: 98U-044-AP-97

Tabla de Contenidos

Introducción

Objetivo

Procedimiento

Resultados/Discusión

Conclusión

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot
INTRODUCCION

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH

Dexmedetomidina es un anestésico inyectable que tiene buenas propiedades sedantes. Se ha sugerido que Dexmedetomidina podría ser usado en conjunto con otras drogas comunes en cuidado intensivo para sedar al paciente, especialmente durante el cuidado post-operatorio. El uso de Dexmedetomidina en conjunto con Fentanilo y Morfina puede reducir la cantidad de narcóticos administrados a un paciente en un procedimiento. De esta forma, se reducen los efectos secundarios y potencial abuso al administrar estas drogas.

En este informe los experimentos están resumidos, detallando los resultados obtenidos al seguir el protocolo. Los experimentos están diseñados para estimar la compatibilidad de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con la inyección de Sulfato de Morfina, USP 1mg/mL y la inyección de Citrato de Fentanilo, USP 50 mcg/mL.

Se debe destacar que se realizaron cambios menores al protocolo (9403-97-001) para el Experimento II. Los cambios al protocolo se realizaron para acomodar las capacidades de flujo de las bombas Abbott Lifecare 4100 PCA, el Vial de 30 ML y ensamblaje del inyector, y la tubería disponible para conectar las bombas al "sitio con unión en Y". Los cambios específicos fueron la velocidad de flujo que la bomba PCA permitió para el suministro de las drogas. Las bombas PCA pudieron suministrar los 10 mg de Morfina iniciales en 6 minutos en vez de los 10 minutos mencionados en un memorándum con fecha 7 de octubre de 1997 por Keith Ray. Las bombas suministran una dosis de carga de aproximadamente 100 ml / hr., y tienen la capacidad bajo un flujo continuo de entregar 20 ml / hr. Por lo tanto, elegimos la dosis de carga para la morfina de 100 mL/hr. ó 1.66 mL/minuto. Además, la carga del fentanilo fue suministrada en 1.2 minutos en vez de 2 minutos debido a las restricciones de flujo. La carga de Dexmedetomidina fue ejecutada según el protocolo. Un vial de 30 mL y un inyector (Lista 6021) fue usado con esta bomba PCA en vez de una jeringa de 30 mL, ya que la bomba solo permite el uso de este dispositivo.

La tubería utilizada para este estudio fue la Lista 3559, que contiene un tubo de suministro alargada en el sitio de unión en Y, en vez de la Lista 6514 que tiene un tubo de entrega corto en el sitio de unión en Y. Se requirió de este cambio para proporcionar la conectividad apropiada para llevar a cabo este estudio de buena manera en el laboratorio. Además, se puede destacar que las iniciales de morfina y fentanilo o tubo primario no fueron testeadas dado que el ensayo CLAE de Dexmedetomidina se utilizó para el análisis.

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot
OBJETIVO

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

El objetivo de este estudio es estimar la compatibilidad de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con la inyección de Sulfato de Morfina, USP 1mg/mL, y la inyección de Citrato de Fentanilo, USP 50 mcg/mL. Se determinarán mediciones físicas (es decir, cambio de color, turbiedad o precipitación) y valor de ensayo por CLAE.

PROCEDIMIENTO

I. Experimento Uno (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas).

Equipos y materiales

Inyección de Sulfato de Morfina, USP (Lote 30-476-DK)
Inyección de Citrato de Fentanilo, USP (Lote 31-160-DK)
Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC)
Tubos de ensayo de fondo plano de 15 mL y de 15mm de diámetro

Método

En duplicado, se mezcla 1mL de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC) y 1mL de la inyección de Citrato de Fentanilo (Lote 31-160-DK) en un tubo de ensayo de vidrio incoloro, transparente y neutro con fondo plano y con un diámetro interno de 15mm.

En duplicado, se mezcla 1mL de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC) y 1mL de la inyección de Sulfato de Morfina (Lote 30-476-DK) en un tubo de ensayo de vidrio incoloro, transparente y neutro con fondo plano y con un diámetro interno de 15mm.

Las observaciones de las muestras fueron registradas en cuanto se realizó la mezcla, después de 30 minutos, 60 minutos, 2 horas, y 4 horas. Después de 24 horas las muestras fueron inyectadas en un CLAE siguiendo el método 90.C-1681 (fecha actual 08-27-96). Las muestras se examinaron con luz día difusa visualizándose horizontalmente contra un fondo blanco para el cambio de color. Las muestras también fueron examinadas con luz día difusa visualizándose horizontalmente sobre un fondo negro para detectar opacidad, turbiedad, burbujas de gas, y precipitación.

**INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA**
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH

II. Experimento 2 (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas cuando se administraron vía sistema de suministro de fármacos con sitio de unión en Y).

Equipos y materiales

Dos infusores Abbot Lifecare 4100 PCA Plus II (n/s 00015952 y n/s 0053674).

Set PCA, Mini-Bore con válvula-SL integral Anti-Siphon (Lista 3559, Lote 33-106-DT-01 con sitio de unión en Y)

Set PCA de infusión continua, Mini-Bore con válvula-SL integral Anti-Siphon (Lista 6517, Lote 13-151-DT-01)

30mL de vial vacío estéril e inyector (Lista 6021, Lote 32-549-R1)

Inyección de Sulfato de Morfina, USP (Lote 30-476-DK)

Inyección de Citrato de Fentanilo, USP (Lote 31-160-DK)

Inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina (Lote 13-376-VC)

Método

1. Preparada una solución de la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina combinando diez ampollas. Se toma una muestra de esta solución para el ensayo CLAE. Esta es la muestra inicial de dexmedetomidina.
2. Se repite el paso 1 usando la solución intravenosa. Notar que se combinan 3 viales de morfina y 2 ampollas de fentanilo. También notar que estas muestras no se llevaron a cabo con ensayo CLAE.
3. Se ceba un vial de 30mL e inyector con la solución de dexmedetomidina e inmediatamente se toma una muestra a través de una aguja hipodérmica para el ensayo CLAE.
4. Se repite el paso 3 con la solución intravenosa, usando otro vial de 30mL e inyector. Esta muestra no se realiza con ensayo CLAE.
5. Se adjunta el vial e inyector que contiene la solución de dexmedetomidina al largo de la tubería, Lista 6517. Se ceba manualmente la tubería y se toma una muestra para el ensayo CLAE. Se toma otra muestra después de haber cebado manualmente por 10 minutos y se testea por ensayo CLAE.
6. Se repite el paso 5 usando la solución intravenosa y se adjunta el vial e inyector que contiene la solución a lo largo de la tubería, Lista 3559 (Este set contiene el sitio de unión en Y). Esta muestra no se realiza con ensayo CLAE.
7. Se adjunta la tubería (distal) de dexmedetomidina a la tubería intravenosa que contiene el sitio de unión en Y (proximal). Se ceba manualmente la tubería del vial e inyectores y se pone atención a cambios físicos que pueda tener la solución. Se toma una muestra del sitio de unión en Y; esta es la muestra inicial del sitio de unión en Y.
8. Se adjuntan los viales e inyectores a la bomba PCA. Se fijan las dosis de carga de 10 mg de morfina en 6 minutos y luego a un flujo continuo de 4.2mL/hr por 54 minutos. Se fija un flujo continuo de dexmedetomidina de 2.1 mL/hr en 6 minutos y luego un flujo continuo de 0.14mL/hr por 54 minutos. Para el fentanilo se fija la dosis de carga de 100mcg en 1.2 minutos y luego a un flujo continuo de 4.2mL/hr por 58.8 minutos. Además, para el fentanilo se fija la velocidad de flujo de dexmedetomidina de 2.1mL/hr por 1.2 minutos, y luego a un flujo continuo de 0.14 mL/hr. por 58.8 minutos.
9. Se toman muestras para el ensayo CLAE de la punta del sitio de unión en Y a los 6, 15, 30, 45 y 60 minutos para morfina. Se toman muestras para ensayo CLAE de la punta del sitio de unión en Y a los 2, 15, 30, 45 y 60 minutos para fentanilo. Las muestras se recopilaron durante 5 minutos antes del tiempo de recopilación para obtener suficiente volumen para el ensayo CLAE.

INFORMACION TECNICA

RESTRINGIDA

**División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot**

RESULTS/DISCUSSION

**No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.**

1. Experimento Uno (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas). Las observaciones visuales para la inyección de Clorhidrato de Dexmedetomidina con sulfato de morfina y la inyección de Citrato de Fentanilo indican que son "compatible visualmente". No hubo cambio de color y las soluciones estaban libres de opacidad, turbiedad, burbujas de gas, y precipitación. La Tabla 1 expone los resultados del Experimento Uno.

Tabla 1
Resumen del Experimento Uno, Evaluación Visual

Dexmedetomidina y Fentanilo

Muestra 1							Muestra 2						
Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P	Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P
0.0	X						0.0	X					
0.5	X						0.5	X					
1.0	X						1.0	X					
2.0	X						2.0	X					
4.0	X						4.0	X					

Dexmedetomidina y Morfina

Muestra 1							Muestra 2						
Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P	Tiempo (horas)	NC	CC	O	T	G	P
0.0	X						0.0	X					
0.5	X						0.5	X					
1.0	X						1.0	X					
2.0	X						2.0	X					
4.0	X						4.0	X					

NC=Sin cambio visible de color
CC=Cambio de color
O=Opacidad
T=Turbiedad
G=Burbujas de gas
P=Precipitación

II. Experimento Dos (Compatibilidad de Dexmedetomidina con soluciones intravenosas cuando se administraron vía sistema de suministro de fármacos con sitio de unión en Y).

La compatibilidad física de dexmedetomidina con morfina y fentanilo al ser administradas vía sitio de unión en Y, fue considerado compatible. No se observó precipitación física o partículas durante el protocolo en puntos de observación visual alguno. Los resultados de potencia para el estudio de protocolo se encuentran resumidos en la Tabla II.

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH

Tabla II

Resumen de Data del Experimento II

Compatibilidad de Dexmedetomidina con Morfina

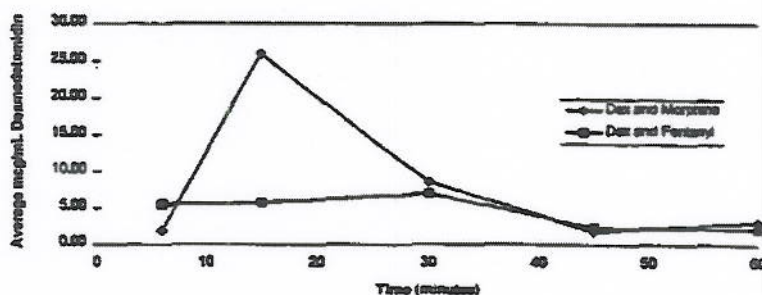
Muestra	Análisis 1	Análisis 2	Promedio	Teórico	% Teoría
Dex inicial					
Jeringa de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex 10 mm					
Cebado en unión Y					
6 minutos					
15 minutos					
30 minutos					
45 minutos					
60 minutos					

Compatibilidad de Dexmedetomidina con Fentanilo

Muestra	Análisis 1	Análisis 2	Promedio	Teórico	% Teoría
Dex inicial					
Jeringa de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex					
Tubo de cebado Dex 10 mm					
Cebado en unión Y					
6 minutos					
15 minutos					
30 minutos					
45 minutos					
60 minutos					

Los resultados indican que hay indicios de una leve absorción inicial de dexmedetomidina a la tubería PCA. Sin embargo, hay saturación como demuestra la muestra de tubería de 10 minutos para el estudio de morfina y dexmedetomidina. La figura 1 demuestra la representación gráfica de la concentración de dexmedetomidina en distintos tiempos una vez que la muestra inicial cebada en el sitio de unión en Y es tomada y comienza el estudio de la bomba.

Figura 1
Representación gráfica de Dexmedetomidina
Concentración vs los distintos intervalos de Recopilación



INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

Se observa que la concentración de dexmedetomidina varía en este estudio, especialmente al comienzo del experimento. El experimento de morfina demuestra un gran bolo seguido de momentos que producen resultados más teóricos o esperados. Después de 60 minutos de flujo continuo, se logra la concentración teórica de dexmedetomidina. En el caso del experimento de fentanilo y dexmedetomidina, se puede ver el bolo en un plazo de 30 minutos y es menor en intensidad. Esto probablemente se deba a la dosis de carga de fentanilo en 1.2 minutos versus morfina en 6 minutos.

CONCLUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era examinar las compatibilidades físicas de dexmedetomidina con morfina y fentanilo. Los resultados indican que dexmedetomidina es considerada compatible por el criterio establecido en el protocolo 9403-97-001. No obstante, es interesante observar que una posible absorción a la tubería ocurre con dexmedetomidina en el cebado del tubo inicial. Además, durante el estudio de recopilación los valores teóricos de la concentración de dexmedetomidina variaron enormemente al principio del experimento y después se nivelaron y acercaron a la teoría al final.

INFORMACION TECNICA
RESTRINGIDA
División de Productos Hospitalarios
De Laboratorios Abbot

No divulgar fuera de la empresa sin
autorización escrita del Vice Presidente de la
División de Investigación y Desarrollo,
Depto. de Negocios Hospitalarios DPH.

Apéndice 2

Disposición para el set de infusión de sitio con unión en Y (tal como es utilizado en IDC)

Solución de Dexmedetomidina (D)

Solución de Infusión (IV)

