

Proyecto: Hospira Pharm Dev 1247

ID Unico: 8925

Nivel Uno: LF-220-R-430-08

Nivel Dos: Línea Precedex

Título: Estudio de Mezcla para la Inyección de 100 mcg-mL de Dexmedetomidina HCl

**INFORMACION CONFIDENCIAL**

**HOSPIRA**

HOSPIRA GLOBAL PHARMA R&D  
D-040H

**INFORME CIENTIFICO**

Título del Informe: Estudio de Mezcla de Dexmedetomidina HCl  
Inyección de 100 mcg-mL

N° de Estudio: LF-220-R-430-08

Revisión: 1.0

N°/Nombre del Proyecto: Precedex Line Extension/ZRDPRLCM07

Notificación: Laurie Wojtko  
Sandeep Shiroor, Ph.D.

Iniciador: .....(12-02-09).....  
Denise Hayward  
Científico  
Hospria Global Pharma R&D

Verificador: .....(12-02-09).....  
Mary Frances Gavin  
Científico  
Hospria Global Pharma R&D

Autorizado por: .....(12-02-09).....  
Steve Edelmuth, Ph.D.  
Gerente  
Hospria Global Pharma R&D

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Página de Aprobación

Tabla de Contenidos

Objetivo

Background

Alcance

Preparación de Solución

Condiciones de Almacenamiento

Métodos y Límites

Resultados

Conclusión

Referencias

## **1.0 OBJETIVO**

El propósito de este informe es resumir los resultados de una evaluación de soluciones de mezcla de la inyección de Dexmedetomidina HCl preparado desde la lista de productos de Hospira 1638 y 0.9% NaCl.

## **2.0 BACKGROUND**

Se propone la Dexmedetomidina HCl para ser usada como sedante en unidades de cuidado intensivo. El producto actual, la lista de Hospira 1638, se comercializa en viales de 2 mL a una concentración de 100 mcg/mL. Antes de ser administrada, esta solución se diluye a una concentración de 4 mcg/mL con la cantidad apropiada de inyección de cloruro de sodio (0,9%), USP.

Según el prospecto del producto, la solución diluida de la Inyección de Precedex HCl se mantiene estable durante 24 horas estado a temperatura ambiente o por debajo de ésta.

## **3.0 ALCANCE**

La Inyección de Dexmedetomidina HCL usada para este estudio fue comercializada (lista 1638, N° Lote 30-362-DK, Exp. Junio/01/2007). El diluyente usado fue la inyección de cloruro de sodio (0,9%), USP.

Los atributos claves que fueron mencionados en este informe eran sustancias relacionadas y materia particulada a pH, color, ensayo, dexmedetomidina.

## **4.0 PREPARACION DE SOLUCION**

Muestras de mezcla para el análisis de pH, color ensayo y sustancias relacionadas fueron preparadas de la siguiente manera: viales múltiples de la Inyección de Precedex (100 mcg/mL) fueron agrupadas y 20 mL de los 100mcg/mL de la solución de Precedex se agregó a dos recipientes individuales de 500 ml de PVC de 0,9% NaCl de la que previamente se había retirado 20 mL. Un recipiente de 500 ml PVC de 0,9% NaCl, sin sustancias agregadas, sirvió como control.

Muestras de mezcla para análisis de materia particulada fueron preparadas de la siguiente manera: viales múltiples de la Inyección de Precedex (100 mcg/mL) fueron agrupadas y 10 mL de los 100mcg/mL de la solución de Precedex se agregó a 10 recipientes individuales de 250 ml de PVC de 0,9% NaCl de la que previamente se había retirado 10 mL. Un recipiente de 250 ml PVC de 0,9% NaCl, sin sustancias agregadas, sirvió como control.

## **5.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Las muestras de mezcla de Dexmedetomidina HCL fueron almacenadas a temperatura ambiente y bajo iluminación normal por 25 horas.

Las alícuotas requeridas fueron agrupadas en el punto inicial, a seis horas, a 25 horas, y fueron analizadas en cuanto a sustancias relacionadas de pH, color, ensayo, y dexmedetomidina.

Pruebas de materia particulada fueron realizadas en el punto inicial y a 25 horas solamente.

## 6.0 METODOS Y LIMITES

| Ensayo/Método de prueba                                                | Límite de especificación                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Color (P-0613)                                                         | Incoloro                                                                                       |
| pH (90.C-0021)                                                         | 0.2 pH unidades del punto inicial                                                              |
| Ensayo (informar la concentración final en mg/mL)<br>(LF-220-R-029-08) | Dentro de +/- 5% de concentración del punto inicial                                            |
| Sustancias relacionadas<br>(PRD-422-07)                                | Total: NMT 0.5%<br>Individual: NMT 0.2%                                                        |
| Materia particulada (90.P-0425)                                        | Límites USP LVP<br>NMT 25 (por mL) $\geq 10\mu\text{m}$<br>NMT 3 (por mL) $\geq 25\mu\text{m}$ |

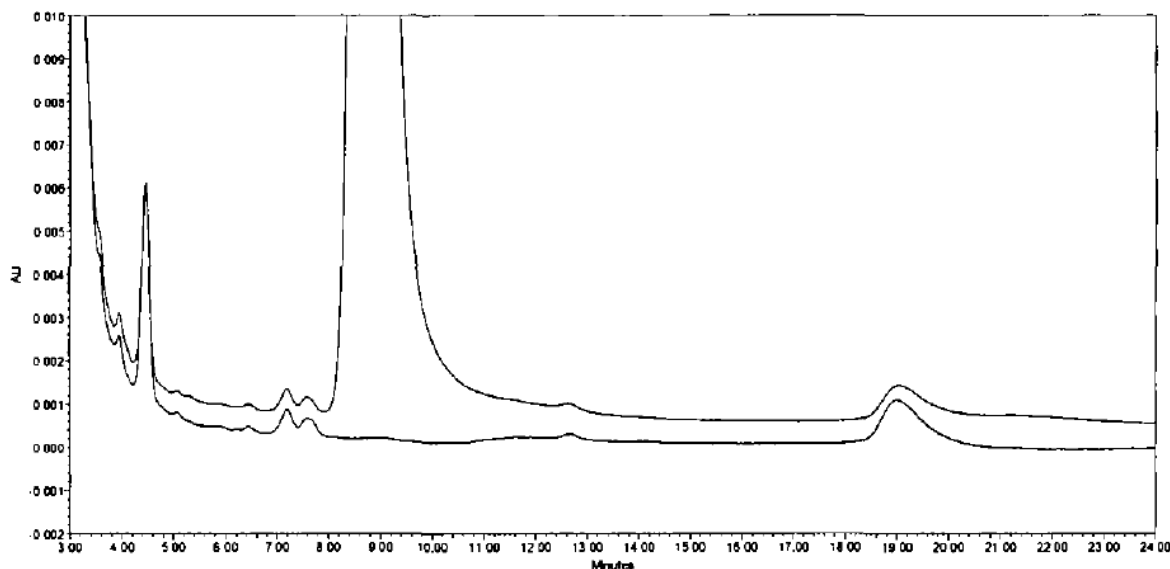
## 7.0 RESULTADOS

Los resultados de pH, color y ensayo se presentan en la Tabla 1. No se apreció ningún cambio importante en cuanto a pH, ensayo y color, en ninguna de las muestras a lo largo del estudio, consistentes con los criterios de aceptación mencionados en la sección 6.

| Tiempo<br>(horas) | Muestra           | pH  | Dexmedetomidina |               | Color    |
|-------------------|-------------------|-----|-----------------|---------------|----------|
|                   |                   |     | (mg/mL)         | % Label Claim |          |
| 0                 | 1                 | 5.8 | 0.003603        | 90.1          | Incoloro |
|                   | 2                 | 5.8 | 0.003831        | 95.8          | Incoloro |
|                   | 0.9% Control NaCl | 6.0 | -               | -             | Incoloro |
| 6                 | 1                 | 6.0 | 0.003598        | 90.0          | Incoloro |
|                   | 2                 | 5.8 | 0.003840        | 96.0          | Incoloro |
|                   | 0.9% Control NaCl | 6.0 | -               | -             | Incoloro |
| 25                | 1                 | 5.8 | 0.003635        | 90.9          | Incoloro |
|                   | 2                 | 5.8 | 0.003864        | 96.6          | Incoloro |
|                   | 0.9% Control NaCl | 6.2 | -               | -             | Incoloro |

No se detectaron picos en los cromatogramas de sustancias relacionadas para las muestras de mezcla que tampoco estaban presentes en la solución de control de NaCl 0,9% como se muestra en la Figura 1.

**Figura 1.** Comparación cromatográfica de la muestra de la mezcla Precedex almacenado durante 25 horas a RT (parte superior) versus 0,9% de NaCl de control almacenado durante 25 horas a RT (parte inferior).



Los resultados de materia particulada se muestran en la Tabla 2. Fíjese que los valores de la muestra representan el promedio de las medidas de 10 muestras de mezcla individuales, mientras que el valor del 0,9% de NaCl de control representa una sola unidad. Todas las muestras de mezcla y la muestra de 0,9% de NaCl de control estuvieron dentro de los límites USP LVP de materia particulada, y cumplieron con los criterios de aceptación mencionados en la sección 6.

**Tabla 2.** Resultados de la materia particulada para las muestras de mezcla Dexmedetomidina almacenadas a RT.

| Muestra                 | Partícula/mL  |              |
|-------------------------|---------------|--------------|
|                         | ≥ 10µm        | ≥ 25µm       |
| Mezcla-Punto Inicial    | 1             | 0            |
| Mezcla -25 hrs. RT      | 0             | 0            |
| 0.9% de NaCl de control | 0             | 0            |
|                         |               |              |
| <b>Límite USP LVP</b>   | <b>NMT 25</b> | <b>NMT 3</b> |

## 8.0 CONCLUSION

El propósito de este estudio era demostrar la estabilidad de las soluciones de mezcla de la inyección de Dexmedetomidina HCL en 0.9% de NaCl. Las soluciones mezcla almacenadas por hasta 25 horas a temperatura ambiente no mostraron ningún cambio importante en cuanto a pH, ensayo y color, sustancia relacionadas o materia particulada. Todos los resultados cumplieron con los criterios de aceptación declarados, indicando que las soluciones e mezcla de Dexmedetomidina HCL en 0.9% de NaCl son estables por 25 horas en almacenaje a temperatura ambiente.

## 9.0 REFERENCIAS

| Número de documento | Título del documento                                                           | Fecha de vigencia |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| LF-220-P-430-08     | Informe de Estudio de Mezcla para la Inyección Dexmedetomidina HCL, 100 mcg/mL | 11-19-08          |

| Referencia de Notebook | Páginas de Notebook | Asignado a       |
|------------------------|---------------------|------------------|
| 02294                  | 100-101, 104-114    | M.F. Gavin       |
| 02136                  | 55-71, 80-91        | D. Hayward       |
| 02155                  | 30-31               | D. Hayward       |
| 02418                  | 24-25               | P. Royochowdhury |
| 02430                  | 82-84               | Z. Akbari        |

## INFORMACION CONFIDENCIAL

### HOSPIRA

HOSPIRA GLOBAL PHARMA R&D  
D-040H

#### PROROCOLO CIENTIFICO

Título de Protocolo: Estudio de Mezcla de Dexmedetomidina HCL  
Inyección de 100 mcg-mL

N° de Estudio: LF-220-P-430-08

N°/Nombre del Proyecto: Precedex Line Extension/ZRDPRLCM07

Número VCR: N/A

Notificación: Laurie Wojtko

Autor: .....(11-19-08).....

P. Roychowdhury  
Científico  
Hospria Global Pharma R&D

Verificador: .....(11-19-08).....

M. Gavin  
Científico  
Hospria Global Pharma R&D

Autorizado por: .....(12-02-09).....

R. Cedergren  
Líder de Grupo Sénior  
Hospria Global Pharma R&D



## **TABLA DE CONTENIDOS**

Página de Aprobación

Tabla de Contenidos

Objetivo

Background

Alcance

Preparación de Solución

Condiciones de Almacenamiento

Métodos y Límites

Excepciones

Informes

## 1.0 OBJECTIVE

El propósito de este protocolo es determinar la estabilidad de las soluciones de mezcla de la inyección de Dexmedetomidina HCL en 0.9% de NaCl.

## 2.0 BACKGROUND

Se propone la Dexmedetomidina HCL para ser usada como sedante en unidades de cuidado intensivo. El producto actual se comercializa en viales de 2 mL a una concentración de 100 mcg/mL. Antes de ser administrada, esta solución debe ser diluida a una concentración de 4 mcg/mL con la cantidad apropiada de cualquiera de los siguientes diluyentes:

Solución de salina normal (0,9% de cloruro de sodio)  
5% de dextrosa en agua  
20% de manitol

Según el prospecto del producto, la solución diluida de la Inyección de Dexmedetomidina HCL se mantiene estable durante 24 horas estado a temperatura ambiente o por debajo de ésta.

## 3.0 ALCANCE

Los viales de Dexmedetomidina HCL que se utilizarán para este estudio serán comercializados como muestras, lista 1638, N° Lote 30-362-DK, Exp. Junio/01/2007). El diluyente que será probado es el siguiente:

Solución de salina normal (0,9% de cloruro de sodio)

Los atributos claves que serán monitoreados son el pH, apariencia, potencia, e impurezas o degradantes. Se llevará a cabo pruebas de particulado para evaluar cualquier posibilidad de precipitación.

## 4.0 PREPARACION DE SOLUCION

### 4.1 Todos los diluyentes

#### 4.1.1 Para ensayos analíticos

Cada mL de la solución de Dexmedetomidina HCL contiene 100 mcg de Dexmedetomidina HCL. Diluya esta solución aún más para alcanzar una concentración de 4 mcg/mL, usando las cantidades apropiadas de diluyentes, en bolsas diluyentes. Las bolsas de almacenarán por 25 horas a temperatura ambiente.

Una muestra de control solo tendrá 0.9% NaCl de diluyente.

#### 4.1.2 Para ensayos de particulado

Diluya esta solución aún más para alcanzar una concentración de 4 mcg/mL, usando las cantidades apropiadas de diluyentes, en bolsas diluyentes.

Se prepararán 20 muestras. Diez muestras se testearán en el punto inicial, seguidas por otras diez muestras después de 25 horas a temperatura ambiente.

Una muestra de control solo tendrá 0.9% NaCl de diluyente.

## 5.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

### 5.1 Temperatura ambiente

Almacene las soluciones de mezcla de Dexmedetomidina HCL a temperatura ambiente y bajo condiciones de luz normales.

Tire las alícuotas necesarias y realice el ensayo por HPLC, pH, y ensayo de sustancias relacionadas al punto inicial, 6 horas y después de 25 horas.

Para ensayos analíticos que evalúan la muestra “tal cual” (apariencia y pH), el momento de análisis debe realizarse dentro de una ventana de dos horas después que la muestra se haya sacado de la bolsa diluyente. Para ensayos analíticos y de impureza que requiera de una preparación de la muestra antes de la evaluación (ensayo por HPLC), la preparación de la muestra o dilución debe realizarse dentro de una ventana de dos horas después que la muestra se haya sacado de la bolsa diluyente.

Las muestras de control para materia particulada pueden ser testeadas en cualquier momento a lo largo del estudio. Los controles no son parte del estudio programado.

## 6.0 METODOS Y LIMITES

| Ensayo/Método de prueba                                                | Límite de especificación                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Color (P-0613)                                                         | Incoloro                                                                                       |
| pH (90.C-0021)                                                         | +/- 0.2 pH unidades del punto inicial                                                          |
| Ensayo (informar la concentración final en mg/mL)<br>(LF-220-R-029-08) | Dentro de +/- 5% de concentración del punto inicial                                            |
| Materia particulada (90.P-0425)                                        | Límites USP LVP<br>NMT 25 (por mL) $\geq 10\mu\text{m}$<br>NMT 3 (por mL) $\geq 25\mu\text{m}$ |
| Sustancias relacionadas<br>(PRD-422-07)                                | Total: NMT 0.5%<br>Individual: NMT 0.2%                                                        |

## **7.0 EXCEPCIONES**

Si los resultados no cumplen con las especificaciones, se investigará la causa de la falla. No se requiere de una investigación adicional para este estudio de mezcla. La aprobación se obtendrá antes de la modificación del protocolo.

## **8.0 INFORMES**

Se generará un informe final que resumirá los resultados.