



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 004 544**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2019 PCT/US2019/039268**  
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020 WO20006092**  
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2019 E 19826778 (3)**  
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 3813802**

⑮ Título: **Formulaciones de película que contienen dexmedetomidina y métodos para producirlas**

⑩ Prioridad:

27.06.2018 US 201862690407 P  
03.07.2018 US 201862693726 P  
14.11.2018 US 201862767422 P  
02.01.2019 US 201962787649 P  
30.01.2019 US 201962798842 P  
17.05.2019 US 201962849747 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.03.2025**

⑬ Titular/es:

BIOXCEL THERAPEUTICS, INC. (50.00%)  
555 Long Wharf Drive 5th Floor  
New Haven, Connecticut 06511, US y  
ARX, LLC (50.00%)

⑭ Inventor/es:

KAKUMANU, VASUKUMAR;  
YOCCA, FRANK;  
LATHIA, CHETAN DALPATBHAI;  
HANLEY, DAVID CHRISTIAN y  
BARNHART, SCOTT DAVID

⑮ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

**ES 3 004 544 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de película que contienen dexmedetomidina y métodos para producirlas

## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Se describe aquí una película autoportante y soluble que contiene dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La película se administra por vía oral para tratar diversas afecciones, en particular la agitación, mediante la administración transmucosa del agente activo. La película está formulada para producir un inicio rápido 10 de acción sin la sedación significativa normalmente asociada con la administración de dexmedetomidina.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 El 17 de diciembre de 1999, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América aprobó un producto de dexmedetomidina, PRECEDEX®, formulado como una disolución intravenosa para infusión continua e indicado como agente sedante para pacientes inicialmente intubados y ventilados mecánicamente durante el tratamiento en un entorno de cuidados intensivos. PRECEDEX® fue aprobado posteriormente como agente sedante para pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

20 Además de su uso como sedante, la dexmedetomidina también tiene propiedades analgésicas y antiagitación. Sin embargo, hasta la fecha, no ha sido posible desarrollar una formulación que comprenda dexmedetomidina para su uso como agente antiagitación. Por ejemplo, PRECEDEX® no es un agente antiagitación adecuado por las siguientes razones: actualmente sólo se puede administrar a los pacientes en un centro de atención médica registrado; la 25 capacidad de ajustar la dosis para satisfacer los requisitos individuales del paciente es un reto; la autoadministración generalmente no es práctica ya que PRECEDEX® se administra como una inyección; y sus importantes propiedades sedantes pueden ser indeseables en muchos entornos para tratar a sujetos agitados.

30 Existe una necesidad continua, no satisfecha, de medicamentos antiagitación no adictivos. Un medicamento basado en dexmedetomidina que pudiera ser autoadministrado, por ejemplo por vía oral, para producir un alivio rápido de la agitación, sin sedación significativa, sería una adición muy valiosa a las opciones de tratamiento de la agitación. Sin embargo, administrar dexmedetomidina por vía oral para proporcionar un alivio rápido de la agitación es un reto. Por ejemplo, los comprimidos sublinguales tienen una tendencia a tragarse antes de su disolución completa y administración transmucosa, lo que conduce a una pérdida de sustancia activa debido al metabolismo de primer paso hepático. Como resultado, los comprimidos sublinguales pueden no alcanzar niveles terapéuticos de dexmedetomidina 35 en el plasma sanguíneo. Los aerosoles orales, especialmente para administración sublingual, también tienen deficiencias, tales como la inexactitud de la dosis, la ingestión del fármaco, la necesidad de dosificación frecuente, el incumplimiento del paciente, y el costo de los productos. Además, se ha demostrado que se producen efectos secundarios cardiovasculares significativos en sujetos humanos tratados con hidrocloruro de dexmedetomidina 40 cuando se administra como un aerosol sublingual (véase la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2010/132882). El documento WO 2010/132882 enseña que, cuando se administró hidrocloruro de dexmedetomidina por vía sublingual o intravenosa, un número significativo de sujetos experimentó hipotensión después de la administración junto con un nivel indeseablemente alto de sedación. Se observó hipotensión con una dosis sublingual de 100 microgramos de dexmedetomidina y, en menor medida, de 50 microgramos. Estas y otras limitaciones que 45 presentan las formulaciones de dexmedetomidina existentes han desincentivado el desarrollo de una formulación de dexmedetomidina oral para tratar la agitación. El documento US2017/239221 describe una composición adecuada para administración transmucosa oral que comprende dexmedetomidina. La composición comprende una cantidad eficaz de dexmedetomidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma formulada para administrar dexmedetomidina a través de la mucosa oral de un sujeto. Sin embargo, los inventores de esta solicitud han descubierto sorprendentemente una nueva formulación de película oral que se puede administrar para tratar la 50 agitación sin las limitaciones mencionadas anteriormente.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

55 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otro aspecto, configuración o caso como se expone aquí que no caiga dentro del alcance de las reivindicaciones se ofrece únicamente a título informativo. Cualquier referencia a métodos de tratamiento debe interpretarse como una referencia a la película, la formulación o la composición para su uso en tal método de tratamiento.

60 Según la invención, se proporciona una película oromucosa autoportante y soluble para administración oral que comprende: (i) dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un primer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons; (iii) un segundo polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 140.000 daltons; (iv) un tercer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 370.000 daltons; y (v) un polímero de óxido de polietileno soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons; en la que: dicho primer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en 65

5 agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons está presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película; dicho segundo polímero de hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 140.000 daltons está presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película; y dicho tercer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 370.000 daltons está presente en aproximadamente 20% a aproximadamente 40% p/p del peso total de la película; dicho polímero de óxido de polietileno soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons está presente en aproximadamente 50% a aproximadamente 60% p/p del peso total de la película.

10 La descripción, que incluye ejemplos relacionados con la invención reivindicada que se proporcionan con fines ilustrativos y que no se reivindican y/o son más amplios que el alcance de la invención reivindicada, describe una película autoportante y soluble que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, uno o más polímeros solubles en agua, y, opcionalmente, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La película está formulada para liberar dexmedetomidina rápidamente, lo que permite que la dexmedetomidina se absorba por vía transmucosa para proporcionar un alivio eficaz contra la agitación a los pacientes en minutos, sin una sedación significativa concomitante.

15 En un ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, la descripción proporciona una composición de película farmacéutica adecuada para administración sublingual, que comprende, o consiste esencialmente en, una cantidad terapéuticamente eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un componente polimérico que consiste en uno o más polímeros solubles en agua; y, opcionalmente, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización de la película de la invención, los polímeros forman un sustrato de película de una sola capa. En otra realización, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una superficie del sustrato de película de una sola capa, o dentro del sustrato de película.

25 En una realización, la descripción proporciona formulaciones de película que comprenden un sustrato de película a base de polímero (por ejemplo, una película de matriz de polímero libre de fármaco) que contiene sobre la superficie del sustrato dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede aplicar convenientemente a la superficie del sustrato de película como parte de una composición que también comprende un vehículo líquido, y opcionalmente un componente polimérico y/o uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales (en adelante, denominada "composición de dexmedetomidina").

30 35 La composición de dexmedetomidina puede, en un aspecto de esta descripción, aplicarse al sustrato de película como una sola gotita o múltiples gotitas en una o más ubicaciones específicas del sustrato, o alternativamente a través de deposición discreta (por ejemplo, microdeposición) de la composición de dexmedetomidina en ubicaciones aisladas en una película de placebo común.

40 45 En otro aspecto, la descripción proporciona formulaciones de película que comprenden un sustrato de película a base de polímero (por ejemplo, una película de matriz de polímero libre de fármaco) sobre cuya superficie se aplica con plantilla la composición de dexmedetomidina en una o más ubicaciones discretas.

50 55 En otro aspecto, la composición de dexmedetomidina puede estar presente en la superficie del sustrato de película, después del secado, como una o más líneas discretas. La o las líneas se pueden aplicar utilizando un método de deposición directa o de estampado.

60 65 En algunas realizaciones, el sustrato se forma como una banda continua de película, que puede cortarse en películas individuales más pequeñas después de la deposición de las unidades individuales de la composición de dexmedetomidina y el secado.

Una ventaja de tales películas es la capacidad de depositar una alta concentración de dexmedetomidina sobre la superficie del sustrato "placebo" para una rápida administración transmucosa de dexmedetomidina. Otra ventaja es que el uso de dosis formadas individualmente limita la variación del ingrediente activo entre unidades de dosificación. Particularmente en el caso en que la superficie del sustrato de la película está estampada con la composición de dexmedetomidina, las ventajas incluyen la capacidad de administrar fácilmente un grosor apropiado de composición de dexmedetomidina sobre la superficie de la película. Aún otra ventaja del método de deposición incluye la capacidad de incorporar una combinación de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más ingredientes activos adicionales en una sola dosis unitaria, incluso si los ingredientes activos serían de otro modo incompatibles entre sí, a través de la deposición discreta de esos ingredientes activos en ubicaciones separadas sobre el sustrato. Otra ventaja más es la evitación de pérdidas de rendimiento asociadas con los procedimientos de producción de películas solubles convencionales. Debido a que las formulaciones utilizadas para crear la película generalmente contienen productos farmacéuticos relativamente caros, estas pérdidas de rendimiento representan un costo significativo.

En una realización adicional, la descripción proporciona formulaciones de película que comprenden dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma dispuesta dentro de una matriz de polímero, por ejemplo en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se distribuye de manera sustancialmente uniforme en toda la película.

En un ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se proporcionan procedimientos para preparar películas de la presente descripción. En un procedimiento, se produce una película en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se dispone (por ejemplo, se distribuye de manera sustancialmente uniforme) dentro de una película a base de polímero. En otro procedimiento, se produce una película en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente sobre la superficie de un sustrato de película a base de polímero.

En un ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se encuentran disoluciones o suspensiones que contienen dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma adecuadas para depositarlas sobre la superficie del sustrato de película a base de polímero (es decir, las "composiciones de dexmedetomidina").

En otro aspecto de la invención, se proporciona la película de la invención para uso en un método para tratar la agitación en un sujeto, en el que el método comprende administrar por vía oral al sujeto agitado la película de la invención. Diversas afecciones que requieren terapia antiagitación pueden tratarse mediante la administración sublingual de una película descrita aquí, incluida la agitación asociada con enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, particularmente en pacientes no institucionalizados. El tratamiento proporciona una terapia antiagitación no coercitiva eficaz con un perfil de seguridad adecuado y una tolerabilidad favorable, mitigando así el riesgo de tensión arterial alta/depresión respiratoria.

La administración de una composición de película de la presente invención o descripción a un paciente que sufre agitación reduce sustancialmente el riesgo de violencia y lesiones al paciente y a otras personas al evitar que la afección empeore y/o al limitar la duración y la gravedad del ataque de agitación. Las composiciones de película de la presente invención o descripción son especialmente útiles para el manejo de episodios de agitación aguda. También se pueden administrar de forma segura en un centro clínico o fuera de un centro clínico.

Estas y otras características, ventajas y objetos de las diversas realizaciones se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción de la invención.

#### 35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1: muestra una vista en sección transversal (lateral) y una vista de área (superior) de una película de matriz monolítica que contiene fármaco ejemplar descrita aquí.

FIG. 2: muestra una vista en sección transversal (lateral) y una vista de área (superior) de una película de matriz microdepositada ejemplar descrita aquí.

La FIG. 3 compara la difusión de las formulaciones de película de dexmedetomidina descritas aquí (representadas por las Formulaciones 1 a 7 y la Formulación 11 del Ejemplo 1 aquí en lo sucesivo) a través de una membrana de cultivo celular oral frente a la difusión de PRECEDEX®.

La FIG. 4 muestra la concentración plasmática media logarítmica de dexmedetomidina en función del tiempo para los niveles de dosis de 10, 20 y 40 mcg de película sublingual de dexmedetomidina (escala semilogarítmica). Las barras de error representan 1 desviación estándar.

FIG. 5A: representa los perfiles individuales de concentración-tiempo de dexmedetomidina para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (10 mcg) en escala semilogarítmica. La película sublingual de dexmedetomidina se ejemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

FIG. 5B: representa los perfiles individuales de concentración-tiempo de dexmedetomidina para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (20 mcg) en escala semilogarítmica. La película sublingual de dexmedetomidina se ejemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

FIG. 5C: representa los perfiles individuales de concentración-tiempo de dexmedetomidina para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (40 mcg) en escala semilogarítmica. La película sublingual de dexmedetomidina se ejemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

FIG. 6: representa la puntuación VAS/S media frente al tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (10, 20, 40 mcg) y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

5 FIG. 7: representa la tensión arterial sistólica en posición de pie frente al tiempo nominal después de la administración de una película sublingual de dexmedetomidina (10, 20, 40 mcg) y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

10 FIG. 8: representa la tensión arterial sistólica en posición supina frente al tiempo nominal después de la administración de una película sublingual de dexmedetomidina de 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

15 FIG. 9: representa la tensión arterial diastólica en posición de pie frente al tiempo nominal después de la administración de una película sublingual de dexmedetomidina de 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

20 FIG. 10: representa la tensión arterial diastólica en posición supina frente al tiempo nominal después de la administración de una película sublingual de dexmedetomidina de 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

25 FIG. 11: representa la frecuencia cardíaca frente al tiempo nominal después de la administración de una película sublingual de dexmedetomidina de 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo. La película sublingual de dexmedetomidina se exemplifica en el Ejemplo 1, Formulación 12.

30 FIG. 12: representa el porcentaje de pacientes esquizofrénicos que alcanzaron RASS -1 en el grupo de tratamiento (grupo tratado con hidrocloruro de dexmedetomidina IV) frente al grupo de placebo.

35 FIG. 13: representa la reducción en la puntuación PEC con el tiempo en pacientes esquizofrénicos en el grupo de tratamiento (grupo tratado con hidrocloruro de dexmedetomidina IV) frente al grupo de placebo.

40 FIG. 14: representa las dosis máximas de hidrocloruro de dexmedetomidina IV recibidas por pacientes esquizofrénicos para el tratamiento de la agitación.

45 FIG. 15: representa la dosis intravenosa total de hidrocloruro de dexmedetomidina recibida por pacientes esquizofrénicos para el tratamiento de la agitación.

50 FIG. 16: representa la concentración plasmática media (pg/ml) frente al tiempo real en pacientes esquizofrénicos tratados con hidrocloruro de dexmedetomidina.

55 FIG. 17: representa la concentración plasmática media ( $\pm$ DE) de dexmedetomidina en función del tiempo, ordenada por nivel de dosis (escala lineal)

45 FIG. 18: representa la concentración plasmática media ( $\pm$ DE) de dexmedetomidina en función del tiempo, ordenada por nivel de dosis (escala semilogarítmica)

55 FIG. 19: representa el cambio medio ( $\pm$  DE) en la puntuación PEC desde el inicio en pacientes esquizofrénicos tratados con hidrocloruro de dexmedetomidina (120 mcg) frente al grupo de placebo agrupado

50 FIG. 20: representa el cambio porcentual medio ( $\pm$  DE) en la puntuación PEC desde el inicio en pacientes esquizofrénicos tratados con hidrocloruro de dexmedetomidina (120 mcg) frente al grupo de placebo agrupado

#### DESCRIPCION DETALLADA

#### ABREVIATURAS:

55 AD: Enfermedad de Alzheimer;

AUC: Área bajo la curva;

60 AUC<sub>último</sub>: área bajo la curva, calculada hasta el último punto temporal observable;

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima;

TC: Tomografía computarizada;

65

DPBS: disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco;

DLB: Demencia con cuerpos de Lewy;

5 FTD: Enfermedad fronto temporal;

HPC: Hidroxipropilcelulosa;

10 IPD: Departamentos de Pacientes Hospitalizados;

MW: Peso molecular;

MRT<sub>último</sub>: Tiempo de residencia medio, calculado hasta el último punto de tiempo observable;

15 MRI: Imagen de resonancia magnética;

mm: Milímetro;

20 OPD: Departamento de Pacientes Ambulatorios;

PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo

PEC: Componente de entusiasmo de la PANSS

25 PEO: Óxido de polietileno;

PD: Enfermedad de Parkinson;

30 TEPT: Trastorno de estrés postraumático

RASS: Escala de agitación y sedación de Richmond

TEER: Resistencia eléctrica transepitelial;

35 T<sub>max</sub>: Tiempo de concentración plasmática máxima

% en peso: Porcentaje de peso

40 DEFINICIONES:

45 Se entenderá que el término "película" incluye aquí películas delgadas, láminas y obleas, en cualquier forma, incluyendo rectangular, cuadrada u otra forma deseada. La película puede tener cualquier grosor y tamaño deseado, de modo que pueda colocarse convenientemente por vía sublingual en el paciente. Por ejemplo, la película puede ser una película relativamente delgada que tenga un grosor de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, o puede ser una película algo más gruesa que tenga un grosor de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En ciertas realizaciones, la película puede ser incluso más gruesa, por ejemplo que tenga un grosor mayor que aproximadamente 30 milímetros.

50 Como se utiliza aquí, la frase "polímero soluble en agua" se refiere a (i) un polímero que es al menos parcialmente soluble en agua, y deseablemente total o predominantemente soluble en agua, y/o (ii) un polímero que absorbe agua. Los polímeros que absorben agua se denominan aquí polímeros hinchables en agua. Los polímeros adecuados incluyen polímeros que son solubles en agua a temperatura ambiente y otras temperaturas, tales como temperaturas superiores a la temperatura ambiente. Además, los polímeros adecuados incluyen polímeros que son solubles en agua a presiones menores que la presión atmosférica. Deseablemente, los polímeros hinchables en agua tienen al menos un 20 por ciento en peso de absorción de agua, por ejemplo un 25 por ciento o más en peso de absorción de agua. En una realización, las formulaciones de película comprenden uno o más polímeros solubles en agua que promueven la disolución de la película al entrar en contacto con los fluidos de la mucosa oral.

55 Los términos "formulación" y "composición" se utilizan indistintamente, salvo que se indique claramente que tienen significados diferentes.

60 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que se utilizará como vehículo. Como se utiliza aquí, las frases "vehículo" y "excipientes" se utilizan indistintamente, salvo que se indique claramente que tienen significados diferentes.

Como se utiliza aquí, el término "monolítico", en el contexto de una composición de película, se refiere a una película de polímero de una sola capa como una matriz de película "placebo" o una matriz de película que contiene un fármaco. En algunos aspectos, una película monolítica se utiliza como un producto intermedio de matriz de película sin fármaco en la preparación de una composición de película de matriz microdepositada con un fármaco.

5 Como se utiliza aquí, la expresión "forma de dosificación" se refiere a una composición de película en una porción que administra una dosis única, en una sola administración, a un sujeto.

10 El término "autoportante" significa que las películas aquí mantienen su integridad estructural al manipularlas sin necesidad de una capa de soporte. Se contempla cierta flexibilidad en la película, y puede ser deseable.

15 El término "soluble" significa que las películas aquí se disagregan fácilmente, por ejemplo al menos en un plazo de unos 20 minutos, tras su administración a la mucosa oral. La disagregación se consigue mediante la saliva y/u otros materiales acuosos sobre la superficie de la mucosa.

20 15 La expresión "sin sedación significativa", y similares, significa que el paciente experimenta un nivel de sedación no mayor que el Nivel 3 en la Escala de Sedación de Ramsay. El Nivel 3 significa sedado, pero responde a las órdenes. En ciertos aspectos, la dexmedetomidina puede dosificarse para lograr una Escala de Sedación por Agitación de Richmond (RASS) de -1 ("sedación leve").

25 20 Como se utiliza aquí, "aproximadamente" significa más o menos el 10% del valor numérico indicado.

30 25 Como se utiliza aquí, la frase "dispuesto dentro de una matriz de polímero" significa que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se incorpora directamente en la disolución de polímero antes de la formación de la composición de película de matriz de polímero sólida.

35 30 Como se utiliza aquí, la frase "depositado sobre la superficie de una matriz de polímero" significa que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formula como una composición líquida separada de la preparación de la matriz de polímero sólida, y se deposita sobre el polímero sólido, por ejemplo, como uno o más microdepósitos, donde se seca. El producto seco a veces se denomina aquí "película de matriz microdepositada". La formulación líquida del fármaco puede estar en cualquier forma, incluida una disolución, emulsión, suspensión o dispersión.

#### COMPOSICIONES DE PELÍCULAS:

35 35 La película oromucosa autoportante y soluble de la invención, y su uso en el tratamiento de la agitación, se definen mediante el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

40 40 La presente descripción, que incluye ejemplos relacionados con la invención reivindicada que se proporcionan con fines ilustrativos y que no se reivindican y/o son más amplios que el alcance de la invención reivindicada, proporciona composiciones de película farmacéutica que comprenden, o consisten esencialmente en, dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como agente activo, un componente polimérico, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de película descritas tienen atributos funcionales deseables para la administración sublingual. En particular, el tiempo de disagregación de las composiciones de película es tal que la administración por vía oromucosa de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es eficaz para tratar rápidamente la agitación en un sujeto. Por ejemplo, las composiciones de película pueden disagregarse convenientemente por vía sublingual por completo en aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 180 segundos, por ejemplo aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 180 segundos, incluidos aproximadamente 120 segundos. Los tiempos de disagregación en aproximadamente este intervalo de tiempo ayudan a la administración sublingual óptima del fármaco y al inicio óptimo del efecto del fármaco.

#### Agente activo

55 55 La dexmedetomidina tiene el nombre IUPAC (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. Como sal de monohidrocloruro, se utiliza predominantemente como medicamento para la sedación de pacientes durante el tratamiento en un entorno de cuidados intensivos o para sedar a los pacientes antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo. Este medicamento se vende actualmente con el nombre comercial registrado "PRECEDEX".

60 60 Las sales farmacéuticamente aceptables de dexmedetomidina que se pueden utilizar en las composiciones de película descritas aquí incluyen, en general, cualquier sal adecuada que haya sido o pueda ser aprobada por la FDA de los EE. UU. u otra agencia extranjera o nacional apropiada para su administración a un ser humano. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrocárbonico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, sulfúrico, hidrosulfúrico y yodhídrico. Otros ejemplos incluyen sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, incluidos los ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico,

5 mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico, o combinaciones de estas sales ácidas. Las sales ejemplares incluyen hidrocloruro de dexmedetomidina, hidrobromuro de dexmedetomidina, sulfato de dexmedetomidina, sulfonato de dexmedetomidina, fosfato de dexmedetomidina, nitrato de dexmedetomidina, formiato de dexmedetomidina, citrato de dexmedetomidina, tartrato de dexmedetomidina, malato de dexmedetomidina, benzoato de dexmedetomidina, salicilato de dexmedetomidina, ascorbato de dexmedetomidina, o similares. En otras realizaciones, se pueden incluir formas deuteradas de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición de película.

10 La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede comprender convenientemente aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 %, por ejemplo aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 30 %, por ejemplo aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 %, por ejemplo aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 3 % peso/peso (p/p) basado en el peso total de una composición de película sobre una base de peso seco. Sin embargo, se apreciará que, cuando la composición de película es una película de matriz microdepositada, el % p/p de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable puede variar con respecto a los porcentajes mencionados anteriormente dependiendo de las dimensiones totales (y, por lo tanto, del peso total) de cada dosis unitaria de película.

15 En un aspecto, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 mcg a aproximadamente 3 mcg por cada 100 mcg de peso total de dosis unitaria 20 de la composición de película.

25 Las formulaciones de película descritas aquí comprenden dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (i) dispuesta dentro de una matriz de polímero o (ii) depositada sobre la superficie de una matriz de polímero, por ejemplo sobre la superficie de una película "placebo".

30 Además, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede incorporar como parte de una composición de película en una forma enmascarada del sabor. En esta realización, las partículas del fármaco se pueden recubrir o granular con un agente enmascarador del sabor, por ejemplo un polímero, un aceite o una cera.

### 35 Componente polimérico

40 El componente polimérico consiste en uno o más polímeros solubles en agua. Como se indica en las reivindicaciones, la película de la invención comprende un primer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons; un segundo polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 140.000 daltons; un tercer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 370.000 daltons; y un polímero de óxido de polietileno soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons.

45 El componente polimérico está presente en la composición de película en una cantidad suficiente para garantizar que la disgregación de la matriz de película formada posteriormente se logre en la mucosa oral dentro de un período de tiempo adecuado, por ejemplo que permita que la matriz de película se disgregue completamente por vía sublingual en aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 180 segundos, por ejemplo aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 180 segundos, incluidos aproximadamente 120 segundos. En un ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos, la presente descripción proporciona composiciones de película que comprenden al menos un polímero soluble en agua que producen películas de suficiente resistencia de película (es decir, autoportantes) y perfiles de disgregación rápida. En un aspecto de la descripción proporcionada con fines ilustrativos, el componente polimérico consiste en un único polímero soluble en agua. En otro aspecto proporcionado con fines ilustrativos, el componente polimérico consiste en dos o más polímeros solubles en agua, incluidos dos o más de los mismos polímeros solubles en agua que tienen diferentes pesos moleculares.

50 Cuando está presente en una o más gotitas de la composición de dexmedetomidina que se deposita sobre la superficie del sustrato de polímero, el componente polimérico descrito aquí con fines ilustrativos puede, por ejemplo, consistir en el polímero soluble en agua hidroxipropilcelulosa, aunque también se contemplan diferentes polímeros solubles en agua como se describe a continuación aquí bajo la definición de "primer polímero soluble en agua" y "segundo polímero soluble en agua". Por ejemplo, el componente polimérico puede consistir en una, dos o tres hidroxipropilcelulosas que tienen diferentes pesos moleculares. Los pesos moleculares de las diferentes hidroxipropilcelulosas pueden variar convenientemente de (i) menos de aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons), (ii) aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 200.000 daltons y (iii) aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 500.000 daltons. Las dos o más hidroxipropilcelulosas se pueden mezclar en cualquier relación adecuada para lograr la viscosidad de gotita deseada. La viscosidad de la disolución o suspensión de la composición de dexmedetomidina se puede medir utilizando un viscosímetro Brookfield con un adaptador de muestra pequeño a una temperatura de 25 °C, y puede oscilar de aproximadamente 5 cps a aproximadamente 3700 cps. Por ejemplo, puede oscilar de aproximadamente 5 cps a aproximadamente 500 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 200 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 100 cps, o aproximadamente 6 cps a aproximadamente 50 cps. En un aspecto de la presente descripción, la viscosidad de la

disolución o suspensión de la composición de dexmedetomidina es de aproximadamente 6 cps a aproximadamente 20 cps a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 7 (1/s).

- 5 Cuando está presente en una película monolítica (es decir, que contiene placebo o fármaco), el componente polimérico proporcionado por la descripción con fines ilustrativos puede consistir, por ejemplo, en un polímero soluble en agua o dos polímeros solubles en agua diferentes. Cuando están presentes dos polímeros solubles en agua diferentes, uno de los polímeros solubles en agua puede incluir el mismo polímero pero presente en el componente polimérico como una combinación de diferentes pesos moleculares. Por ejemplo, el componente polimérico puede consistir en una, dos o tres hidroxipropilcelulosas que tienen diferentes pesos moleculares, aunque también se contemplan diferentes polímeros solubles en agua como se describe a continuación en la definición de "primer polímero soluble en agua" y "segundo polímero soluble en agua", tal como el óxido de polietileno. Los pesos moleculares de las diferentes hidroxipropilcelulosas pueden variar convenientemente de (i) aproximadamente 5000 daltons a aproximadamente 49000 daltons (ii) aproximadamente 90000 daltons a aproximadamente 200000 daltons, y (iii) aproximadamente 200000 daltons a aproximadamente 500000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 300000 daltons a aproximadamente 450000 daltons). Las dos o más hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosas de bajo y alto peso molecular) pueden mezclarse en cualquier relación adecuada para lograr las propiedades de película deseadas.
- 10
- 15
- 20 Cuando está presente en una composición de matriz de película monolítica (es decir, que contiene placebo o fármaco) o de película microdepositada, el componente polimérico descrito aquí con fines ilustrativos puede consistir convenientemente en uno o más polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons), y/o de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 200.000 daltons y/o aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 500.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 300.000 daltons a aproximadamente 450.000 daltons). Cuando también está presente un polímero soluble en agua estructuralmente diferente, puede tener convenientemente un peso molecular más alto, por ejemplo un peso molecular mayor que aproximadamente 500.000 daltons.
- 25
- 30 En un ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos, la descripción proporciona composiciones de película farmacéutica, que comprenden: (i) dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un componente polimérico que consiste en un primer polímero soluble en agua que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons), y uno o más segundos polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000 daltons; y, opcionalmente, (iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 35
- 40 En otro ejemplo relacionado proporcionado con fines ilustrativos, la descripción proporciona composiciones de película farmacéutica que consisten esencialmente en: (i) dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un componente polimérico que consiste en un primer polímero soluble en agua que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons), y uno o más segundos polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000 daltons; y, opcionalmente, (iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 45
- 50 En otro ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la descripción proporciona composiciones de película farmacéutica que consisten en: (i) dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) un componente polimérico que consiste en un primer polímero soluble en agua que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons), y uno o más segundos polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000 daltons; y, opcionalmente, (iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 55
- 60 Ejemplos de uno o más primeros polímeros solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas, incluidas mezclas del mismo polímero que tienen diferentes pesos moleculares.
- Los ejemplos de uno o más segundos polímeros solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas, incluidas mezclas del mismo polímero que tienen diferentes pesos moleculares. El óxido de polietileno (PEO) también puede estar presente aquí como un segundo polímero soluble en agua, o puede describirse por separado a continuación en las composiciones de película farmacéutica como un ejemplo de un vehículo farmacéuticamente aceptable, o más particularmente, como un agente mucoadhesivo.
- En una realización, la relación en peso de dicho primer polímero soluble en agua a dicho segundo polímero soluble en agua (incluido PEO cuando está presente en la película) en toda la composición de película es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:50, por ejemplo aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:40, incluyendo aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:37, 1:38, 1:39, 1:40.

En otro ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la relación en peso de dicho primer polímero soluble en agua a dicho segundo polímero soluble en agua (incluido el PEO cuando está presente en la película) en toda la composición de película es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:25, o aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20. En ciertos aspectos, una relación de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20 proporciona efectos funcionales beneficiosos.

Ejemplos de otros polímeros solubles en agua que pueden incluirse en la película con el primer polímero soluble en agua/segundo polímero soluble en agua, o reemplazar dichos polímeros, incluyen povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolímeros de N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo), alcohol polivinílico, polietilenglicol, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metilo, copolímeros de carboxivinilo, polidextrosa, pululano, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, quitosano, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma arábiga, goma arábiga, almidón, carragenina, gelatina y mezclas de los mismos.

El componente polimérico soluble en agua, incluidos los vehículos poliméricos solubles en agua cuando están presentes, puede comprender de manera conveniente aproximadamente 40% a aproximadamente 99,8%, aproximadamente 50% a aproximadamente 99,7%, aproximadamente 60% a aproximadamente 99,6% de la composición de película, con base en el peso de la película sobre una base de peso seco.

En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, el componente polimérico para la composición de película comprende un primer polímero soluble en agua presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% sobre una base de peso seco del componente polimérico (por ejemplo, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película). Este polímero soluble en agua puede tener convenientemente un peso molecular de aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons. Ejemplos de tales polímeros solubles en agua adecuados incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas.

Según la invención reivindicada, la hidroxipropilcelulosa de bajo peso molecular está presente en la película en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película.

En otro ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, el uno o más segundos polímeros solubles en agua (incluidos los vehículos de polímeros solubles en agua, tal como el óxido de polietileno) pueden estar presentes, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 98 por ciento en peso sobre la base del peso seco del componente polimérico. El uno o más segundos polímeros solubles en agua tienen cada uno un peso molecular mayor que 60.000 daltons; por ejemplo, de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 1.500.000 daltons, especialmente cuando el polímero se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos.

En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, el uno o más segundos polímeros solubles en agua pueden estar juntos presentes en la película en aproximadamente 25% a aproximadamente 40% p/p del peso total de la película cuando el uno o más segundos polímeros solubles en agua tienen cada uno un peso molecular de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 200.000 daltons y/o de aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 500.000 daltons, y el polímero se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas.

Según la invención, un óxido de polietileno está presente en la película en aproximadamente 50% a aproximadamente 60% p/p del peso total de la película.

En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, el componente polimérico para la composición de película consiste en un polímero soluble en agua de bajo peso molecular (por ejemplo, que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons) y uno o más polímeros de alto peso molecular (por ejemplo, que tiene un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000, hasta aproximadamente 1.500.000 daltons cuando se incluye un óxido de polietileno en la mezcla de polímeros, o hasta aproximadamente 500.000 daltons cuando no se incluye un óxido de polietileno en la mezcla de polímeros). Esta combinación de polímeros, especialmente cuando los polímeros son una combinación de hidroxipropilcelulosa y óxido de polietileno, confiere ciertas ventajas a la resistencia a la tracción y la farmacocinética de la composición de película.

En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la presente descripción proporciona una composición de película delgada que comprende, por ejemplo que consiste esencialmente en:

- (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (ii) un componente polimérico que consiste en uno o más polímeros solubles en agua: y

(iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la presente descripción proporciona una composición de película delgada que comprende, por ejemplo que consiste esencialmente en:

5 (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

10 (ii) un componente polimérico que consiste en: (a) uno o más primeros polímeros solubles en agua (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas) que tienen un peso molecular de aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons, por ejemplo, en aproximadamente 2 a aproximadamente 15 por ciento en peso sobre la base del peso seco del componente polimérico total; y (b) uno o más segundos polímeros solubles en agua (por ejemplo, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de las mismas) que tienen un peso molecular mayor que 60.000 daltons, tal como mayor que 100.000 daltons, por ejemplo en aproximadamente 50 a aproximadamente 98 por ciento en peso sobre la base del peso seco del componente polimérico total;

15 (iii) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 El peso molecular de la hidroxipropilcelulosa, cuando está presente en la película de la presente descripción, puede variar, y puede estar presente tanto como un polímero soluble en agua de bajo peso molecular como uno o más polímeros solubles en agua de alto peso molecular. En algunos casos, el peso molecular puede ser menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons). En otros casos, el peso molecular puede estar en el intervalo de aproximadamente 90.000 daltons a aproximadamente 200.000 daltons. En aún otras realizaciones, el peso molecular puede estar en el intervalo de aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 500.000 daltons.

25 La hidroxipropilcelulosa, cuando forma parte de la composición de película que incluye óxido de polietileno, puede estar presente convenientemente en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico, por ejemplo aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico, por ejemplo aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico, por ejemplo aproximadamente 25% a aproximadamente 45% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico.

30 35 El peso molecular del óxido de polietileno, cuando está presente en la película de la presente descripción, también puede variar. En algunas realizaciones, se puede utilizar un óxido de polietileno de alto peso molecular soluble en agua, por ejemplo para aumentar la mucoadhesividad de la película. En ciertos casos, el peso molecular puede oscilar de aproximadamente 100.000 daltons a aproximadamente 1.500.000 daltons, incluyendo aproximadamente 100.000, 200.000, 300.000, 600.000, 900.000 o 1.000.000 daltons. En algunos casos, puede ser deseable utilizar una combinación de óxido de polietileno que tenga un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons a aproximadamente 900.000 daltons con óxido de polietileno que tenga un peso molecular de aproximadamente 100.000 daltons a aproximadamente 300.000 daltons en el componente polimérico.

40 45 El óxido de polietileno, cuando forma parte de la composición de película, puede estar presente convenientemente en un intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico total, por ejemplo aproximadamente 40% a aproximadamente 85% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico, por ejemplo aproximadamente 55% a aproximadamente 80% en peso sobre una base de peso seco del componente polimérico.

50 Tales composiciones de película pueden contener el fármaco disperso dentro de la película o microdepositado sobre una superficie de la película. Cuando se microdeposita sobre la superficie de una película "placebo", el fármaco puede añadirse convenientemente como parte de una composición de dexmedetomidina en forma de una o más gotitas en un vehículo líquido, tal como un disolvente (por ejemplo, un alcohol tal como el etanol), opcionalmente junto con uno o más (por ejemplo, dos) polímeros solubles en agua y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los polímeros solubles en agua adecuados descritos aquí con fines ilustrativos incluyen (1) un polímero soluble en agua de bajo peso molecular, por ejemplo un polímero soluble en agua de bajo peso molecular que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, un peso molecular de aproximadamente 5.000 daltons a aproximadamente 49.000 daltons, y opcionalmente (2) uno o más (por ejemplo, uno o dos) polímeros solubles en agua de alto peso molecular, por ejemplo un polímero soluble en agua de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, un peso molecular de aproximadamente 60.000 daltons a aproximadamente 150.000 daltons, tal como hidroxipropilcelulosa (77.000 MW), hidroxipropilmetylcelulosa (80.000 MW), hidroxipropilcelulosa (90.000 MW) o hidroxipropilmetylcelulosa (140.000 MW)), y/o un polímero soluble en agua de alto peso molecular que tiene un peso molecular mayor que aproximadamente 60.000 daltons (por ejemplo, un peso molecular de aproximadamente 200.000 daltons a aproximadamente 900.000 daltons, tal como hidroxipropilcelulosa (340.000 MW), hidroxipropilmetylcelulosa (370.000 MW), óxido de polietileno (200.000 MW) u óxido de polietileno (600.000 MW)).

Cada polímero soluble en agua puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, óxido de polietileno y metilcelulosa, por ejemplo hidroxipropilcelulosa y/o óxido de polietileno.

- 5 En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la composición de dexmedetomidina comprende hidrocloruro de dexmedetomidina, un polímero de bajo peso molecular que es hidroxipropilcelulosa, y uno o dos polímeros de alto peso molecular que son cada uno de ellos hidroxipropilcelulosa en un disolvente etanólico.
- 10 En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la composición de dexmedetomidina comprende hidroxipropilcelulosa (40.000 MW) y una de hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) e hidroxipropilcelulosa (370.000 MW). Según la invención, como se indica en las reivindicaciones, la película comprende hidroxipropilcelulosa (40.000 MW), hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) e hidroxipropilcelulosa (370.000 MW).
- 15 En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la composición de dexmedetomidina comprende sólo dos hidroxipropilcelulosas, a saber, hidroxipropilcelulosa (40.000 MW) e hidroxipropilcelulosa (140.000 MW).
- En otros aspectos, la composición de dexmedetomidina se puede añadir como una o más gotitas en una disolución a base de etanol, que opcionalmente contiene un agente neutralizador del pH tal como hidróxido de sodio.
- 20 La viscosidad de la disolución/suspensión de deposición puede oscilar de aproximadamente 6 cps a aproximadamente 3700 cps, medida a 25 °C utilizando un viscosímetro Brookfield con un adaptador de muestra pequeño. A modo de ejemplo, puede oscilar de aproximadamente 5 cps a aproximadamente 500 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 200 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 100 cps, o aproximadamente 6 cps a aproximadamente 50 cps. En un aspecto de la presente descripción, la viscosidad de la composición de dexmedetomidina es de aproximadamente 6 cps a aproximadamente 20 cps a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 7 (1/s). La composición de deposición puede estar en cualquier forma, incluida una disolución, emulsión, suspensión o dispersión.
- 25
- 30 Despues del secado para eliminar el disolvente, la película comprende un sustrato de película (por ejemplo, un placebo) con la composición de dexmedetomidina como se describió anteriormente pero sin disolvente depositado (por ejemplo, microdepositado) sobre la superficie del sustrato de película. La composición seca puede cubrir la totalidad de la superficie del sustrato de película o sólo una parte de la superficie del sustrato de película. En un aspecto, la composición aparece como una o más gotitas discretas que contienen fármaco sobre la superficie del sustrato de película. Alternativamente, se puede utilizar la técnica de estampado para lograr una o más regiones definidas y discretas de composición que contiene fármaco sobre la superficie del sustrato de película.
- 35
- 40 En un caso proporcionado con fines ilustrativos, la descripción proporciona un producto de película seca que comprende un sustrato de película con una o más gotitas discretas que contienen fármaco sobre la superficie del sustrato de película, en el que cada una de tales gotitas que contienen fármaco comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, e hidroxipropilcelulosa de dos pesos moleculares: hidroxipropilcelulosa (40.000 MW), disponible como HPC-SSL, e hidroxipropilcelulosa (140.000 MW), comercializada con el nombre comercial de Klucel™ Type JF NF, y en el que el sustrato de película comprende hidroxipropilcelulosa de tres pesos moleculares: hidroxipropilcelulosa (40.000 MW), hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) e hidroxipropilcelulosa (370.000 MW), comercializada con el nombre comercial de Klucel™ Type GF NF. En un caso, el sustrato de la película también comprende óxido de polietileno (600.000 MW), disponible con el nombre de Sentry Polyox WSR 205 LEO NF.
- 45
- 50 En un ejemplo proporcionado con fines ilustrativos, la película comprende una composición de deposición (también denominada aquí como una "composición de dexmedetomidina") que comprende: (i) hidrocloruro de dexmedetomidina, presente en aproximadamente 9% a aproximadamente 50% p/p de la composición de deposición, por ejemplo aproximadamente 15% a aproximadamente 25% p/p de la composición de deposición; (ii) hidroxipropilcelulosa (40.000 MW), presente en aproximadamente 5% a aproximadamente 85% p/p de la composición de deposición; (iii) hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) presente en aproximadamente 5% a aproximadamente 85% p/p de la composición de deposición; y (iv) hidroxipropilcelulosa (370.000 MW) presente en aproximadamente 0% a aproximadamente 65% p/p de la composición de deposición. La película también comprende una matriz de polímero, en la que la matriz de polímero comprende: (i) hidroxipropilcelulosa (40.000 MW) presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 40% p/p de la matriz de polímero; (ii) hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 40% p/p de la matriz de polímero; (iii) hidroxipropilcelulosa (370.000 MW) presente en aproximadamente 0% a aproximadamente 30% p/p de la matriz de polímero, y (iv) óxido de polietileno (600.000 MW) presente en aproximadamente 55% a aproximadamente 75% p/p de la matriz de polímero.
- 55
- 60 La descripción también proporciona, con fines ilustrativos, una formulación de película monolítica para administración sublingual. La película comprende una composición de deposición que comprende: (i) hidrocloruro de dexmedetomidina presente en aproximadamente 1% a aproximadamente 50% p/p de la composición total; (ii) hidroxipropilcelulosa (40.000 MW) presente en aproximadamente 2% a aproximadamente 30% p/p de la composición total; (iii) hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) presente en aproximadamente 2% a aproximadamente 30% p/p de la

composición total; (iv) hidroxipropilcelulosa (370.000 MW) presente en aproximadamente 10% a aproximadamente 50% p/p de la composición total, (v) óxido de polietileno (600.000 MW) presente en aproximadamente 40% a aproximadamente 75% p/p de la composición total, y (vi) opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 En ciertos casos, las películas descritas aquí combinan varios tipos de hidroxipropilcelulosa (HPC) para proporcionar una película con propiedades ventajosas. Por ejemplo, la composición de película puede contener dos o tres de hidroxipropilcelulosa (40.000 MW), hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) e hidroxipropilcelulosa (370.000 MW) en combinación. En ciertas realizaciones, se incluye óxido de polietileno (600.000 MW) con estos tipos de HPC cuando 10 forma parte de una película monolítica. Como se indica en las reivindicaciones, la película de la invención comprende hidroxipropilcelulosa (40.000 MW) presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película, hidroxipropilcelulosa (140.000 MW) presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película, hidroxipropilcelulosa (370.000 MW) presente en aproximadamente 20% a aproximadamente 40% p/p del peso total de la película y óxido de polietileno (600.000 MW) presente en aproximadamente 50% a 15 aproximadamente 60% p/p del peso total de la película en combinación.

En ciertas composiciones de película, una hidroxipropilcelulosa de bajo peso molecular (por ejemplo, 40.000 MW) está 20 presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% (por ejemplo, aproximadamente 5%) p/p del peso total de la película, una hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (por ejemplo, 140.000 MW) está presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% (por ejemplo, aproximadamente 5%) p/p del peso total de la película, una hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (por ejemplo, 370.000 MW) está presente en aproximadamente 20% a 25 aproximadamente 40% p/p del peso total de la película, y un óxido de polietileno (por ejemplo, 600.000 MW) está presente en aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, (por ejemplo, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%) p/p del peso total de la película. En un aspecto, los dos polímeros solubles en agua de alto peso molecular están presentes juntos en aproximadamente 25% a aproximadamente 40% p/p del peso total de la película.

30 La selección y la relación de polímeros solubles en agua se pueden realizar para lograr la disolución completa de la composición de película en los fluidos de la mucosa oral en segundos a minutos, por ejemplo en aproximadamente 0,25 minutos a aproximadamente 15 minutos, asegurando así la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a través de la mucosa oral. Por ejemplo, las composiciones de película pueden permanecer en la región sublingual de la boca hasta aproximadamente 15 minutos, hasta aproximadamente 10 minutos o hasta aproximadamente 5 minutos, incluyendo un período de 35 aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, o aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos.

40 El aparato de canasta o paleta estándar descrito en cualquier farmacopea se puede utilizar para pruebas de disolución *in vitro*. La selección del medio de disolución dependerá esencialmente de las condiciones del sumidero y de la dosis más alta de fármaco. La temperatura del medio de disolución debe mantenerse a  $37 \pm 0,5$  °C, y las rpm a 50 (véase Bala et al., en Int J Pharm Investigation, vol. 3(2), páginas 67-76).

45 Las películas descritas aquí tienen varias ventajas funcionales para promover la aparición rápida del efecto del fármaco. En ciertos aspectos, las composiciones de películas delgadas de la descripción tienen un tiempo de disgregación (DT) de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 180 segundos, aproximadamente 15 segundos a 50 aproximadamente 160 segundos, aproximadamente 25 segundos a aproximadamente 150 segundos, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 140 segundos, aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 120 segundos, aproximadamente 40 segundos a 50 segundos a 55 aproximadamente 120 segundos, por ejemplo aproximadamente 120 segundos, cuando se aplican por vía sublingual. Un tiempo de disgregación en este intervalo de tiempo proporciona una aparición óptima de los efectos del fármaco.

60 En otros ciertos aspectos, las composiciones de película delgada de la invención tienen propiedades de mucoadhesión que proporcionan beneficios prácticos de localización de la película en la ubicación sublingual y reducción o prevención de la eliminación efectiva antes de la disolución. Esta cualidad es particularmente ventajosa en un entorno clínico con 65 un sujeto agitado. Por lo tanto, en ciertos aspectos, las composiciones de película delgada tienen una fuerza de mucoadhesión (la resistencia de mucoadhesión o resistencia al cizallamiento) de aproximadamente 50 g o más, aproximadamente 100 g o más, aproximadamente 200 g o más, aproximadamente 300 g o más, aproximadamente 400 g o más, aproximadamente 500 g o más, aproximadamente 600 g o más, aproximadamente 700 g o más, aproximadamente 800 g o más, aproximadamente 900 g o más, aproximadamente 1000 g o más. En ciertos aspectos, la fuerza de mucoadhesión está en un intervalo de aproximadamente 300 g a aproximadamente 4000 g, aproximadamente 500 g a 700 g a 750 g a 3000 g, o aproximadamente 1000 g a 2000 g.

La resistencia al estallido de la película también contribuye a la administración del fármaco. Ciertas composiciones de película delgada de la invención tienen una resistencia al estallido de o superior a 50 g, 100 g, 200 g, 300 g, 400 g, 500 g, 600 g, 700 g, 800 g, 900 g, 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g,

2000 g, 2500 g, 3000 g, 3500 g, 4.000 g, 4.500 g, 5.000 g, 5.500 g, 6.000 g, 6.500 g, 7.000 g, 7.500 g, 8.000 g, 8.500 g, 9.000 g, 9.500 g, 10.000 g o 15.000 g. Por ejemplo, la resistencia al estallido puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 g a aproximadamente 15.000 g, aproximadamente 300 g a aproximadamente 10.000 g, o 400 g a aproximadamente 5.000 g.

5 Vehículos farmacéuticamente aceptables

10 Las composiciones de película pueden comprender además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, vehículos líquidos, aromas, edulcorantes, agentes refrescantes, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, potenciadores de la permeación, agentes mucoadhesivos, plastificantes, agentes de relleno, tensioactivo/solubilizantes no iónicos, estabilizadores, agentes antiespumantes, colorantes, o similares. En ciertas realizaciones, las composiciones de película están sustancialmente libres de amortiguador ácido u otros agentes ácidos.

15 Vehículos líquidos

20 Según un aspecto, el vehículo farmacéuticamente aceptable incluye un vehículo líquido. El vehículo líquido comprende uno o más disolventes útiles en la preparación de la matriz de polímero (que contiene el fármaco o placebo) y la composición de deposición en la composición de película. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser agua. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser un disolvente orgánico polar que incluye, pero no se limita a, etanol, isopropanol, acetona, butanol, alcohol benzílico, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser un disolvente orgánico no polar, tal como cloruro de metileno, tolueno, acetato de etilo, y mezclas de los mismos. Ciertos disolventes son alcoholes, especialmente etanol, agua, y mezclas de los mismos.

25 Deseablemente, el contenido de disolvente en la matriz de polímero húmeda es al menos aproximadamente 30% en peso del peso húmedo total de la composición de película total antes del secado. La composición de película seca posterior contendrá deseablemente menos de aproximadamente 10% en peso de disolvente, más deseablemente menos de aproximadamente 8% en peso de disolvente, incluso más deseablemente menos de aproximadamente 6% en peso de disolvente, y lo más deseable menos de aproximadamente 2% en peso de disolvente.

30 Aromas/edulcorantes/agentes refrescantes

35 Puede ser beneficioso añadir un edulcorante, un agente aromatizante, un agente refrescante, un agente enmascarador del sabor o una combinación de los mismos a las composiciones de película para mejorar el sabor de la composición de película.

40 Los aromas pueden escogerse de líquidos aromatizantes naturales y sintéticos. Una lista ilustrativa de dichos agentes incluye aceites volátiles, aceites aromatizantes sintéticos, aromáticos aromatizantes, aceites, líquidos, oleoresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutas, tallos y combinaciones de los mismos. Una lista representativa no limitativa de ejemplos incluye aceites de menta, cacao, y aceites cítricos tales como limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas que incluyen manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque u otros sabores de frutas.

45 Ciertos aromas o agentes aromatizantes incluyen aromas naturales y artificiales. Estos aromatizantes pueden escogerse de aceites aromatizantes sintéticos y aromáticos aromatizantes, y/o aceites, resinas oleosas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutas, etc., y combinaciones de los mismos. Los aceites aromatizantes no limitativos incluyen: aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta piperita, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, y aceite de almendras amargas. También son útiles los aromas de frutas artificiales, naturales o sintéticos, tales como vainilla, chocolate, café, cacao y aceite de cítricos, incluidos limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque o similares. Estos aromatizantes pueden usarse individualmente o en combinación. Los aromas comúnmente utilizados incluyen mentas como menta piperita, vainilla artificial, derivados de canela y varios aromas de frutas, ya sea que se empleen individualmente o en combinación. También se pueden utilizar aromatizantes tales como aldehídos y ésteres, incluidos acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral, dietilacetato, acetato de dihidrocárvollo, formato de eugenilo, p-metilanisol o similares. Otros ejemplos de aromatizantes de aldehído incluyen, pero no se limitan a, acetaldehído (manzana); benzaldehído (cereza, almendra); cinamaldehído (canela); citral, es decir, alfa citral (limón, lima); nerol, es decir, beta citral (limón, lima); decanal (naranja, limón); etil vainillina (vainilla, crema); heliotropina, es decir, piperonal (vainilla, crema); vainillina (vainilla, crema); alfa-amil cinamaldehído (sabores frutales picantes); butiraldehído (mantequilla, queso); valeraldehído (mantequilla, queso); citronelal (modifica, muchos tipos); decanal (frutas cítricas); aldehído C-8 (frutas cítricas); aldehído C-9 (frutos cítricos); aldehído C-12 (frutos cítricos); 2-etil butiraldehído (frutos del bosque); hexenal, es decir, trans-2 (frutos del bosque); tolil aldehído (cereza, almendra); veratraldehído (vainilla); 12,6-dimetil-5-heptenal, es decir, melonal (melón); 2-dimetiloctanal (fruto verde); y 2-dodecenal (cítricos, mandarina); cereza; uva y mezclas de los mismos. En una realización, el aroma es un aroma a aceite de menta piperita disponible como aceite de menta, NF.

La cantidad de agente aromatizante empleado normalmente es una cuestión de preferencia, sujeta a factores tales como el tipo de aroma, el aroma individual y la intensidad deseada. La cantidad puede variarse para obtener el resultado deseado en el producto final. Tales variaciones están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica sin necesidad de experimentación excesiva. En general, se pueden utilizar cantidades de aproximadamente 0,1% a

5 aproximadamente 30% en peso en las películas para proporcionar aroma.

Los edulcorantes adecuados incluyen tanto edulcorantes naturales como artificiales. Los ejemplos no limitativos de edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo: agentes edulcorantes solubles en agua tales como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de la sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz y dihidrocalconas; edulcorantes artificiales solubles en agua tales como las sales solubles de sacarina, es decir, sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, la sal de sodio, amonio o calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma de ácido libre de sacarina o similares; edulcorantes a base de dipéptidos, tales como edulcorantes derivados del ácido L-aspártico, tales como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartamo), hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5,dihidrofenilglicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexen)-alanina o similares; edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua de origen natural, tales como derivados clorados del azúcar común (sacarosa), conocidos, por ejemplo, como sucralosa; y edulcorantes a base de proteínas como la thaurnatoccous danielli (Taurnatina I y II), edulcorantes naturales de alta intensidad como Lo Han Kuo, estevia, esteviósidos, monelina y gliciricina. En una realización, el edulcorante es sucralosa.

25 Los agentes refrescantes, también llamados agentes de enfriamiento, son sustancias químicas que activan los receptores sensibles al frío y crean una sensación de frío. Los agentes refrescantes que se pueden añadir a las composiciones de películas incluyen mentol, timol, alcanfor y eucaliptol. En una realización, el agente refrescante es mentol.

30 Se pueden añadir agentes aromatizantes, edulcorantes y agentes refrescantes en cantidades convencionales, generalmente hasta una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% del peso de la película sobre una base de peso seco, por ejemplo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7% del peso de la película sobre una base de peso seco, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% basado en el peso de la película sobre una base de peso seco.

35 Otros agentes enmascaradores del sabor incluyen, por ejemplo, polímeros, aceites o ceras. En una realización, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se recubre con un agente enmascarador del sabor antes de la formulación de las composiciones de película.

40 En algunas realizaciones, si se utiliza un agente enmascarador del sabor para recubrir el ingrediente activo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de la partícula o gránulo que contiene el ingrediente activo. En otra realización, el agente enmascarador del sabor está presente en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la partícula o gránulo que contiene el ingrediente activo. La carga precisa del ingrediente activo en la partícula o gránulo recubierto con enmascarador del sabor es una función de muchos parámetros, incluida la forma específica del ingrediente activo utilizado (es decir, la base libre o sal del mismo), el recubrimiento y cualquier aroma presente en la partícula o gránulo o en la matriz de polímero formadora de película.

45 La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede enmascarar con los agentes enmascaradores del sabor descritos anteriormente mediante una variedad de técnicas. Las técnicas de recubrimiento útiles incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento en lecho fluidizado, recubrimiento por congelación por pulverización, recubrimiento por aglomeración o granulación, recubrimiento por atrapamiento, recubrimiento por coacervación, recubrimiento por infusión, recubrimiento por centrifugación, recubrimiento por intercambio iónico, o similares.

#### 50 Antioxidantes

55 Las composiciones de película pueden emplear ventajosamente un antioxidante o un eliminador de oxígeno para prevenir o reducir la degradación oxidativa de la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma antes de su uso. Ejemplos de eliminadores de oxígeno o antioxidantes que mejoran sustancialmente la estabilidad a largo plazo de la composición de película frente a la degradación oxidativa incluyen sales de sulfito, tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sales análogas de potasio y calcio.

60 Una cantidad adecuada de la sal de sulfito (por ejemplo, sulfito de sodio) es de hasta aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2% en función del peso de la composición de la película sobre una base de peso seco.

#### Agentes de ajuste del pH/agentes neutralizadores del pH

La absorción de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a través de la mucosa oral puede aumentar cuando se encuentra en un microambiente alcalino. Como ejemplo, esto puede lograrse cuando las 5 composiciones de película se mantienen a un pH superior a 6, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8. En algunas realizaciones, la película puede incluir una sustancia alcalina que aumenta el pH del producto de película. Los ejemplos no limitativos de agentes de ajuste de pH/neutralización de 10 pH incluyen bicarbonatos (por ejemplo, bicarbonato de sodio), citratos (por ejemplo, citrato de potasio), carbonatos (por ejemplo, carbonato de calcio), lactatos (por ejemplo, lactato de sodio), acetatos (por ejemplo, acetato de calcio), amortiguador alcalino (por ejemplo, glicina), hidróxido de sodio, cloruro de sodio o similares.

Un amortiguador alcalino, tal como la glicina, es un ejemplo de agente neutralizador del pH.

15 Los agentes de ajuste del pH/agentes neutralizadores del pH se pueden añadir a la composición de película en cantidades eficaces para estabilizar el pH dentro del intervalo de pH deseado. Una cantidad adecuada de agente de ajuste del pH/agente neutralizador del pH presente en la composición de película incluye, por ejemplo, hasta aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en base al peso de la composición de la película en base al peso seco.

20 Por el contrario, se ha demostrado (Tabla 24 en el Ejemplo 2 aquí más abajo; formulación comparativa 11) que la adición de un amortiguador ácido (por ejemplo, amortiguador de lactato) y/o un agente ácido (por ejemplo, ácido láctico) a la composición de película tiene un efecto perjudicial sobre la permeabilidad/difusión del ingrediente activo a través de la mucosa oral.

#### 25 Agentes potenciadores de la permeación

Para promover aún más la absorción de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a través de la mucosa oral y reducir la cantidad de dexmedetomidina que se introduce en el tracto gastrointestinal, puede 30 ser ventajoso añadir un agente potenciador de la permeación (es decir, un potenciador de la penetración) a una composición de película. Ciertos potenciadores de la penetración eficaces que promueven la absorción de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a través de la mucosa oral incluyen alcoholes. Un potenciador de la penetración de alcohol, tal como butanol, se puede añadir convenientemente a la composición 35 de película en una cantidad de hasta aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en base al peso de la composición de película en base al peso seco.

#### Agentes mucoadhesivos

40 Para promover la adhesión de la composición de película a la mucosa oral, puede ser ventajoso añadir un agente mucoadhesivo a una formulación de película. Ejemplos de agentes mucoadhesivos que pueden añadirse a la composición de película incluyen, pero no se limitan a, alginato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, goma guar, óxido de polietileno, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, goma karaya, metilcelulosa, reteno, tragacanto, y similares. Un agente mucoadhesivo es óxido de polietileno, que puede añadirse 45 convenientemente a la composición de película en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, por ejemplo aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en base al peso total de la composición de película en base al peso seco. Se entenderá que los agentes mucoadhesivos solubles en agua que son polímeros, tales como óxido de polietileno, también están dentro de la definición de un segundo polímero soluble en agua como se describió anteriormente bajo la expresión "componente polimérico".

#### 50 Plastificantes

Los plastificantes se pueden emplear de forma ventajosa en las composiciones de película, según sea necesario, para 55 modificar adecuadamente la flexibilidad de la película para facilitar el procesamiento y permitir que la película se adapte fácilmente a la forma de la parte de la cavidad oral a la que se aplica la película. Los plastificantes que se pueden emplear de forma eficaz en la presente invención incluyen polietilenglicol, propilenglicol, citrato de tributilo, citrato de trietilo y glicerol. Dependiendo del polímero o polímeros formadores de película seleccionados y otros componentes de la formulación de película, una cantidad adecuada de plastificante incluido en la composición de película puede ser típicamente de hasta aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en base al peso de la película en base al peso seco. Para ciertas aplicaciones, se pueden utilizar polietilenglicoles de mayor peso molecular, incluido el óxido de polietileno.

#### Agentes de relleno

60 Se pueden añadir agentes de relleno (es decir, cargas) según se desee para aumentar el tamaño del producto de película terminado para facilitar el procesamiento y la fabricación, o para modificar las propiedades (por ejemplo,

aumentar o disminuir el tiempo de residencia o aumentar la rigidez) de la formulación de película. Las cargas adecuadas que se pueden añadir a una composición de película incluyen almidón, sales de calcio, tal como carbonato de calcio, y azúcares, tales como lactosa, glucosa, sacarosa, manosa, sorbitol, manitol, galactitol, sucralosa, trehalosa, y combinaciones de los mismos. La cantidad de carga que se puede añadir convenientemente a la formulación de película es típicamente hasta aproximadamente 25%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, en base al peso de la composición de película en base al peso seco.

5 Tensioactivos/solubilizantes no iónicos

10 La película incorpora típicamente al menos un tensioactivo/solubilizante no iónico que incluye, por ejemplo, pero no se limita a, un poloxámero, aceite de ricino hidrogenado polioxitol, oxiestearatos de polietilenglicol de glicerilo, ésteres de poliglicerilo y ácidos grasos, ésteres de poliglicerilo y combinaciones de los mismos. La cantidad de tensioactivo tensioactivos que se puede añadir a la composición de película es típicamente de hasta aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en base al peso de la composición de película en base al peso seco.

15 Componentes antiespumantes

20 También se pueden utilizar componentes antiespumantes y/o desespumantes en una composición de película. Estos componentes ayudan a eliminar el aire, tal como el aire atrapado, de las composiciones de película. Tal aire atrapado puede dar lugar a películas no uniformes. La simeticona es un ejemplo de un agente antiespumante y/o desespumante útil, aunque se pueden utilizar otros agentes antiespumantes y/o desespumantes de forma adecuada. Se puede añadir un agente antiespumante y/o desespumante tal como la simeticona a la composición de película en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0%, más deseablemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2,5%, y lo más deseable de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% en base al peso de la composición de película sobre una base de peso seco.

25 Colorantes

30 Los aditivos de color que pueden incluirse en una composición de película incluyen colorantes alimentarios, farmacéuticos y cosméticos (FD&C), colorantes farmacéuticos y cosméticos (D&C), o colorantes farmacéuticos y cosméticos externos (Ext. D&C). Estos colores son tintes, sus correspondientes lacas, y ciertos colorantes naturales y derivados. Las lacas son tintes absorbidos en hidróxido de aluminio. Otros ejemplos de aditivos de color incluyen 35 colorantes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural. Ciertos ejemplos de aditivos de color son pigmentos inorgánicos, tales como óxidos de hierro o titanio, añadidos en concentraciones que oscilan de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, en base al peso de la composición de película sobre una base de peso seco. En una realización, el color utilizado para la composición de dexmedetomidina (es decir, la composición de depósito) es 40 diferente del color utilizado para el sustrato de película (por ejemplo, la película placebo).

45 Un color de la película monolítica y del sustrato de la película microdepositada es verde esmeralda, y está disponible como Fast Emerald Green Shade (06507). Un color de la composición de dexmedetomidina (es decir, la composición de depósito) es un color diferente del color del sustrato de película, por ejemplo azul (disponible como FD&C Blue No. 1).

FABRICACIÓN DE COMPOSICIONES DE PELÍCULA (no reivindicada):

50 Las composiciones de película pueden prepararse como se describe aquí con fines ilustrativos. No se reivindican tales métodos de fabricación.

55 En general, uno de los métodos para preparar formulaciones monolíticas de película delgada consiste en verter la formulación líquida como una banda continua en forma de rollos anchos y largos sobre un sustrato continuo (por ejemplo, revestimientos de papel o poliéster que pueden tener o no revestimientos desprendibles), para formar lo que a veces se denomina rollo maestro. El procedimiento de fabricación incluye secar la formulación líquida para eliminar los disolventes (acuosos y/o no acuosos), para producir la película delgada sobre el sustrato. Los rollos maestros así formados se convierten luego en dosis unitarias más pequeñas mediante corte longitudinal de los rollos y troquelado de dosis unitarias individuales. Después, las dosis unitarias se transfieren desde el sustrato de fabricación para el envasado del producto primario.

60 Como ejemplo, se puede utilizar convenientemente el moldeado con disolvente para preparar la matriz de película de polímero. Si el ingrediente activo es parte de la matriz de película de polímero, el ingrediente activo, el polímero o los polímeros y otros ingredientes (por ejemplo, portadores) se mezclan en un disolvente antes de preparar la matriz de película de polímero. Generalmente, se puede utilizar un agitador de bajo cizallamiento para una mezcla a granel y una transferencia de calor eficiente, mientras que se puede utilizar un homogeneizador en línea para una dispersión

de alto cizallamiento. El mezclador es capaz de aplicar vacío durante el procesamiento para eliminar el atrapamiento de burbujas de aire en la mezcla, que se manifiestan como defectos de la película durante el procedimiento de recubrimiento posterior. Los ingredientes se pueden añadir al mezclador en cualquier orden, y por lo tanto el procedimiento no está limitado por el orden de adición de cada ingrediente.

- 5 Durante el procedimiento de recubrimiento, la mezcla se transporta al cabezal de recubrimiento a través de una bomba dosificadora controlada para asegurar un suministro constante del fluido. El recubrimiento puede utilizar un cabezal de recubrimiento de cuchilla sobre rodillo, un cabezal de recubrimiento de rodillo inverso, o un cabezal de recubrimiento de matriz de ranura, según la técnica que sea más apropiada para la reología del fluido y el sustrato que se va a recubrir. Los expertos en la técnica de los procedimientos de recubrimiento aprecian las diversas técnicas, y pueden determinar la técnica de recubrimiento adecuada en función de los parámetros de película requeridos. Durante el procedimiento de recubrimiento, el fluido se deposita sobre un revestimiento desprendible, y después se transporta a través de un "túnel de secado".
- 10 15 Durante el procedimiento de secado, se aplica aire caliente forzado al lado superior del revestimiento, al lado inferior del revestimiento, o a cualquier combinación de los lados superior e inferior del revestimiento, para lograr una película que contenga menos o igual que el nivel de disolvente residual especificado. Los hornos de secado pueden tener cualquier longitud, pero normalmente tienen entre 2 - 10 metros de longitud. Se pueden colocar varios hornos de secado en secuencia para que el revestimiento húmedo pase por varios hornos de secado, cada uno de los cuales se puede configurar a diferentes temperaturas de secado o presiones de aire. Durante el procedimiento de secado, el recubridor puede funcionar a velocidades de línea de entre 0,25-5 metros/minuto, y la velocidad de línea está determinada por la eficiencia del procedimiento de secado y el nivel de disolvente residual especificado requerido para un producto de película en particular. Una vez que el revestimiento de película ha salido del horno, se enrolla sobre un núcleo.
- 20 25 30 Además del moldeo con disolvente, otros ejemplos para preparar una matriz de película de polímero incluyen un método de moldeo semisólido, un método de extrusión por dispersión sólida, un método de laminación, un método de extrusión por fusión en caliente y la combinación de los mismos.
- 35 "Moldeo" se refiere al método en el que los polímeros y los ingredientes adicionales (incluido el agente activo) se pueden disolver o mezclar en un disolvente adecuado, se elimina el aire atrapado, la mezcla resultante se moldea sobre un sustrato adecuado, y se seca para eliminar el disolvente y formar una película (por ejemplo, una película fina). A continuación, la película se corta en cualquier forma y tamaño deseados.
- 40 45 50 En un caso del método de moldeo con disolvente, una disolución que comprende uno o más polímeros (y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados) se mezcla con una disolución del ingrediente activo (y cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable), se elimina cualquier aire atrapado (por ejemplo, a vacío), y la mezcla resultante se moldea sobre un sustrato adecuado y se seca para eliminar el disolvente para formar una película (por ejemplo, una película delgada).
- 55 60 65 En otro ejemplo del método de moldeo con disolvente, todos los ingredientes de la composición de película se mezclan juntos en un disolvente para producir una disolución o suspensión, se elimina todo el aire atrapado (por ejemplo, a vacío), y la mezcla resultante se moldea sobre un sustrato adecuado y se seca para eliminar el disolvente para formar una película (por ejemplo, una película delgada).
- Si, como alternativa, el ingrediente activo está presente en la superficie de la matriz de película de polímero, una matriz de película de polímero "placebo" (es decir, que no contiene fármaco) se prepara inicialmente como una matriz de película de polímero continua, y el ingrediente activo como parte de una composición adecuada (la composición de dexmedetomidina) se deposita directamente sobre la superficie de la matriz de película de polímero continua seca. En otra realización, una matriz de polímero "placebo" se forma como una banda continua que se corta en unidades individuales antes de depositar la composición de dexmedetomidina sobre la superficie de la matriz de polímero "placebo". Una ventaja de las composiciones de matriz microdepositadas y el método utilizado para prepararlas es que las dosis unitarias finales son menos susceptibles a la variación en la cantidad de dexmedetomidina presente de lo que puede ocurrir durante la preparación de películas monolíticas que contienen fármacos convencionales. La microdepositación ayuda a garantizar que se deposite un volumen relativamente más preciso y consistente de formulación y dexmedetomidina. Otra ventaja de las composiciones de matriz microdepositadas y el método utilizado para prepararlas es que se pueden producir diferentes dosis a partir del mismo rollo de sustrato de película. La dosis depende de la cantidad de gotitas que se aplican a una determinada zona del sustrato o de la forma en que se corta la película después de la aplicación de las gotitas, que sigue un patrón constante. Por el contrario, en las películas monolíticas que contienen fármacos, el procedimiento sólo permite la preparación de unidades que contienen la misma dosis de fármaco.

- En un ejemplo detallado del método de moldeo con disolvente, se prepara una disolución que comprende uno o más polímeros (y opcionalmente cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado), se elimina el aire atrapado (por ejemplo, a vacío), y la mezcla resultante se moldea sobre un sustrato adecuado y se seca para eliminar el disolvente para formar una película (por ejemplo, una película delgada). Por separado, el ingrediente activo y cualesquier otros ingredientes necesarios, por ejemplo vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables y/o componente polimérico, se disuelven/dispersan en un vehículo líquido para formar una disolución o suspensión que contiene agente activo. La disolución o suspensión de agente activo resultante se deposita luego sobre la superficie de la película previamente preparada (es decir, matriz de polímero "placebo").
- Según ciertos casos ejemplares, el método de depositar la disolución o suspensión de agente activo sobre una matriz de polímero "placebo" se logra mediante dispensación directa, como se describe con más detalle a continuación. En ciertos casos ejemplares alternativos, la dispensación directa también se puede realizar con una aguja o un conjunto de agujas.
- En términos generales, los métodos para depositar un ingrediente activo sobre una matriz de polímero "placebo", según casos ejemplares, emplean la dispensación de un pequeño volumen del ingrediente activo, típicamente entre 1  $\mu$ l y aproximadamente 5000  $\mu$ l, 1  $\mu$ l y aproximadamente 100  $\mu$ l, 1  $\mu$ l y aproximadamente 500  $\mu$ l, 250  $\mu$ l y aproximadamente 750  $\mu$ l, alternativamente entre 500  $\mu$ l y aproximadamente 1000  $\mu$ l, alternativamente entre 1  $\mu$ l y aproximadamente 1000  $\mu$ l, alternativamente entre 500  $\mu$ l y aproximadamente 1500  $\mu$ l, alternativamente entre 1000  $\mu$ l y aproximadamente 2000  $\mu$ l, alternativamente entre 1500  $\mu$ l y aproximadamente 2500  $\mu$ l, alternativamente entre 2000  $\mu$ l y aproximadamente 3000  $\mu$ l directamente, alternativamente entre 2500  $\mu$ l y aproximadamente 3500  $\mu$ l, alternativamente entre 3000  $\mu$ l y aproximadamente 4000  $\mu$ l, alternativamente entre 3500  $\mu$ l y aproximadamente 4500  $\mu$ l, alternativamente entre 4000  $\mu$ l y aproximadamente 5000  $\mu$ l directamente sobre una superficie de la matriz de polímero "placebo". En algunos casos, todo el volumen se dispensa en una sola etapa, aunque para volúmenes totales superiores a 10 microlitros, puede ser deseable dispensar en serie múltiples iteraciones de volúmenes más pequeños adyacentes y/o superpuestos entre sí (por ejemplo, de manera lineal) para formar la composición de matriz microdepositada.
- La dexmedetomidina se puede dispensar desde un cabezal dispensador mediante una fuerza que mueve el líquido desde el depósito en el cabezal dispensador o conectado a él hasta la superficie de la matriz de polímero "placebo". Esto se puede lograr mediante bombeo por desplazamiento positivo a través del cabezal dispensador colocado sobre la superficie de la matriz de polímero "placebo". La matriz de polímero "placebo" puede ser una lámina de película de polímero continua o un polímero unitario. El cabezal dispensador es típicamente, aunque no necesariamente, una punta en forma de aguja del tipo que se utiliza en los procedimientos de microdepositación antes mencionados.
- La geometría de la deposición de dexmedetomidina formada mediante la dispensación directa según los casos ejemplares puede ser de cualquier tipo. En algunos casos, la formulación activa puede dispensarse en forma circular, como ocurrirá al exprimir la formulación desde una punta cilíndrica en la que la energía superficial de la superficie del sustrato es uniforme. Según otros casos, se pueden emplear formas cuadradas, rectangulares o incluso poligonales más complejas. Esto se puede lograr proporcionando un cabezal de dispensación en el que la disolución o suspensión de dexmedetomidina sale del cabezal y se fija entre el cabezal y la superficie diana para establecer la forma deseada. Por lo tanto, si la geometría de la superficie del cabezal de dispensación más cercana a la matriz de polímero "placebo" es rectangular, entonces se genera un depósito rectangular.
- Como alternativa, una dosis unitaria única se puede formar mediante ciclos de dosificación más pequeños y repetidos desde una o más unidades de dosificación. Cada cabezal de dosificación puede estar unido a un brazo robótico que controla dónde se deposita la formulación líquida de dexmedetomidina sobre la matriz de polímero "placebo". Como alternativa, la plataforma sobre la que se monta la matriz de polímero "placebo" puede estar motorizada para mover la matriz de polímero "placebo" a medida que se dosifica la formulación líquida de deposición desde un cabezal de dosificación fijo. Estas configuraciones permiten variar el tamaño y la forma de la dosis según sea necesario.
- Se apreciará que también se pueden emplear otras formas para dispensar la formulación líquida de dexmedetomidina de diversas geometrías. Por ejemplo, la energía superficial de la matriz de polímero "placebo" se puede modificar para dar como resultado una mejor humectación por la formulación líquida de dexmedetomidina. En un caso, un tratamiento de plasma o corona que utiliza una máscara con aberturas de la geometría que se va a obtener proporciona una región bien definida en la superficie de la matriz de polímero "placebo" de energía superficial aumentada que promueve la migración de fluido para cubrir el área tratada. En otro caso, la energía superficial de la formulación que se dispensa se puede modificar o adaptar para lograr una característica de flujo deseada durante y después de la dispensación.
- En aún otro caso, una presa o marco en la geometría deseada se proporciona en la matriz de polímero "placebo", seguido de la dispensación de la dexmedetomidina líquida desde el cabezal de dispensación hacia el área definida para generar un depósito con una geometría y uniformidad específicas. La composición de dexmedetomidina se deposita sobre la superficie de la matriz de polímero "placebo" dentro del área enmarcada en un volumen suficiente para llenar el área enmarcada a la profundidad requerida. Esta técnica de estampado permite que la matriz de polímero "placebo" proporcione un sello periférico alrededor de la capa activa cuando la película se aplica a la mucosa. Esto

puede evitar la fuga del ingrediente activo desde la periferia de la capa activa hacia la cavidad oral, y además ayuda a garantizar que todo el fármaco se administre a través de la vía mucosa deseada.

5 Se apreciará que las características del fluido de la formulación líquida de dexmedetomidina (la composición de dexmedetomidina) que se dispensa pueden afectar la capacidad de obtener de manera uniforme una dispensación de película. Para la dispensación mediante una bomba de desplazamiento positivo, la viscosidad del fluido de la formulación de dexmedetomidina está, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 5000 cps, medida a 25 °C utilizando un viscosímetro Brookfield con un adaptador de muestra pequeño. Sin embargo, la viscosidad particular de la formulación de dexmedetomidina dentro de este intervalo puede variar dependiendo de una variedad de factores que dependen de las características de la deposición que se va a crear, incluyendo cómo se desea que se comporte la formulación líquida después de que se dispensa sobre el sustrato, lo que en sí mismo puede ser una función de cómo se va a obtener una geometría de película particular. Por ejemplo, la aplicación de la formulación de película líquida de manera que no se extienda más allá del área deseada puede verse influenciada por la viscosidad del fluido, así como por su tensión superficial y la energía superficial de la matriz de polímero "placebo".

10 15 Por lo general, el método de moldeo con disolvente produce una película que tiene un grosor de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 1200 micrómetros, por ejemplo aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros, por ejemplo aproximadamente 70 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros. La película seca se puede cortar en tamaños apropiados, por lo general un área de aproximadamente 1 centímetro cuadrado a aproximadamente 15 centímetros cuadrados (por ejemplo, aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 3 cm<sup>2</sup>), para proporcionar una dosis apropiada de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo en un tamaño de longitud de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 15 mm (por ejemplo, 8,8 mm ± 0,5 mm) y una anchura de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 30 mm (por ejemplo, 22 mm ± 1,5 mm).

20 25 30 35 En un caso, la composición de película se prepara mediante un método de deposición que da como resultado una película "placebo" que tiene, en su superficie, una distribución sustancialmente no uniforme de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertos aspectos, cuando el procedimiento de deposición requiere o se beneficia del secado después de la deposición, se pueden utilizar hornos de secado y/o aire caliente forzado. La temperatura de secado puede oscilar de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. La temperatura de secado se ajusta de tal manera que el contenido de humedad de la película sea aproximadamente ≤ 5%. El tiempo de secado puede variar de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 180 minutos, por ejemplo aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos. En algunos casos, el tiempo de secado puede ser aproximadamente al menos 30 minutos. Opcionalmente, se puede utilizar un flujo de aire suave y temperaturas bajas (~40-50 °C) en los hornos de secado. La reología del fluido de una formulación de deposición particular dictará los parámetros de secado particulares requeridos. En algunos casos, las condiciones de secado pueden incluir calentamiento a 70 °C durante 5 - 10 minutos. Cada unidad contiene al menos un punto de composición de microdeposición. La viscosidad de la disolución/suspensión de microdeposición (la composición de dexmedetomidina) puede oscilar de aproximadamente 6 cps a aproximadamente 3700 cps, cuando se mide a 25 °C utilizando un viscosímetro Brookfield con un adaptador de muestra pequeño. Por ejemplo, la viscosidad es de aproximadamente 6 cps a aproximadamente 500 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 200 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 100 cps, aproximadamente 6 cps a aproximadamente 50 cps, o aproximadamente 6 cps a aproximadamente 20 cps a 25 °C y una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 7 (1/s).

40 45 Si la deposición no requiere una etapa de secado, entonces el procedimiento puede continuar después del secado inicial del sustrato y durante el corte de los rollos maestros. Dado que la película es una banda ancha, es posible que se puedan realizar múltiples carriles de deposición al mismo tiempo. También se contempla que el procedimiento de deposición se pueda realizar utilizando un solo carril.

50 Además, si la deposición no requiere secado posterior, la máquina envasadora puede estar equipada con una estación de corte para controlar la anchura de la película que se está procesando. Esta es una estación independiente que puede funcionar en línea durante el procesamiento de unidades terminadas. La formulación se puede depositar sobre la superficie de un rollo de corte de placebo aplicando un solo aparato de deposición en línea en la estación de corte. Una cuchilla de aire y un calentador IR, colocados en línea para soplar aire suavemente sobre la película después de la deposición, proporcionarían un ligero secado de la deposición, a pesar de que la aplicación no requiere secado. Esto reduce la cantidad de disolvente que queda en la deposición si es necesario. Después de la deposición, la película se troquela y se envasa como una dosis unitaria.

55 60 En otros casos, se puede aplicar cualquier procedimiento de secado adecuado, tal como el procedimiento de secado térmico. Otros métodos incluyen el secado con aire forzado a gas, en el que se aplica aire caliente sobre el depósito a alta velocidad para minimizar la capa límite y facilitar la transferencia de masa, el secado en un horno de caja y el secado por infrarrojos, todos ellos a modo de ejemplo.

65 Las películas envasadas deben almacenarse a una temperatura controlada, por ejemplo aproximadamente 15-30 °C.

Otro beneficio de la dispensación directa de dosis unitarias individuales es la capacidad de secar a vacío la composición de dexmedetomidina dispensada sobre la película de matriz de polímero. El uso del secado a vacío proporciona tiempos de secado más rápidos a temperaturas más bajas, lo que a su vez permite una mejor productividad, un menor consumo de energía (menos calor) y una mejor estabilidad de la película y del fármaco como resultado de las temperaturas más bajas. El secado a vacío también puede producir una mejor uniformidad del contenido y una mejor dosificación del paciente al reducir la posibilidad de defectos por aire atrapado o burbujas. Se puede lograr una mejor productividad secando más rápidamente a presiones más bajas, así como permitiendo la integración de otras etapas de conversión del producto como parte de una secuencia de procedimiento general en línea.

Un ejemplo de un método de deposición comprende las siguientes etapas:

(i) preparar una primera composición que comprende un componente polimérico y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo un vehículo líquido, y opcionalmente otros vehículos farmacéuticamente aceptables;

(ii) moldear con disolvente el producto de la etapa (i) para producir una matriz de polímero (matriz de polímero "placebo");

(iii) transportar dicha matriz de polímero a través de un aparato de secado para formar una matriz de polímero seca;

(iv) preparar una segunda composición que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo un vehículo líquido, y opcionalmente otro u otros vehículos farmacéuticamente aceptables y un componente polimérico;

(v) depositar la composición de dexmedetomidina sobre la matriz de polímero seca de la etapa (iii) como una o más gotitas; y

(vi) secar, incluyendo dejar secar sin utilizar un método de secado, para eliminar al menos una parte del vehículo líquido del producto de la etapa (v) para producir el producto final.

También se pueden aplicar ingredientes adicionales a la película seca mediante, por ejemplo, procedimientos de impresión, pulverización, espolvoreo, o adsorción de vapor, entre otros.

El producto en forma de película se puede procesar en dosis unitarias mediante cualquier técnica adecuada, que incluye, por ejemplo, troquelado o corte a lo ancho de un rollo estrecho singular para preparar dosis unitarias de cualquier tamaño o forma geométrica deseada. Las dosis unitarias se pueden envasar convenientemente con diversos materiales adecuados conocidos en la técnica para evitar la degradación y proteger el ingrediente activo de la adulteración.

Lo ideal es que se envasen juntas una serie de dosis unitarias de este tipo según el régimen o tratamiento prescrito, por ejemplo una administración para 10-90 días, según la terapia en particular. Las películas individuales también pueden comprender un material de soporte, que se puede despegar antes de su uso.

La presente descripción también proporciona composiciones de película de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que la película tiene un grosor de aproximadamente 0,02 milímetros (20 micrómetros) a aproximadamente 0,2 milímetros (200 micrómetros), lo que da como resultado un peso en el intervalo de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Por lo tanto, en algunos aspectos, las composiciones de película comprenden una monocapa de matriz de polímero que tiene un grosor limitado que les permite disgregarse rápidamente en el entorno oral y liberar dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma sin incomodidad indebida para la mucosa oral. Tal composición puede ser una capa de "placebo", con el fármaco depositado sobre una superficie, o puede contener el ingrediente activo en la propia matriz de polímero.

En una realización adicional, proporcionamos la coadministración de una película de esta descripción junto con una formulación de dexmedetomidina de acción prolongada. Los ejemplos de formulaciones de dexmedetomidina de acción prolongada incluyen parches transdérmicos y productos de depósito, tales como inyecciones de depósito (por ejemplo, IV o IM) o dispositivos implantables. Los ejemplos de parches transdérmicos incluyen parches descritos en las solicitudes de patente/patentes estadounidenses publicadas n.º US 2015/0098980, US 2015/0098997, US 2015/0098983, US 2015/0098982, US 2015/0098981, US 2018/0117012, US 20140328898, US 20130072532, US 5817332, US 5217718, US 5820875 y US 9974754, y patentes/solicitudes de patente relacionadas.

Una realización específica proporciona un método para tratar la agitación en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una película de la presente descripción y administrar simultánea o posteriormente una formulación de parche

transdérmico de acción prolongada de dexmedetomidina, opcionalmente seguido de la administración adicional de una película de la presente descripción.

5 Una realización específica adicional proporciona un método para tratar la agitación en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una película de la presente descripción y administrar simultánea o posteriormente una formulación inyectable de depósito de acción prolongada de dexmedetomidina, opcionalmente seguido de la administración de una película de la presente descripción.

10 **USO TERAPÉUTICO DE COMPOSICIONES DE PELÍCULA:**

15 Las composiciones de película descritas aquí se pueden utilizar para el tratamiento de diversos trastornos/afecciones, incluidos:

20 - Agitación asociada con afecciones neurodegenerativas seleccionadas del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (DFT), demencia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), trastorno de estrés postraumático, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, deterioro cognitivo vascular, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, atrofia multisistémica, y parálisis supranuclear progresiva; demencia senil del tipo Alzheimer (SDAT)

25 - Agitación asociada con afecciones neuropsiquiátricas seleccionadas del grupo que consiste en: esquizofrenia, trastorno bipolar, manía bipolar, delirio, y depresión, incluyendo demencia o trastornos del estado de ánimo en sujetos con depresión mayor (por ejemplo, depresión mayor relacionada con el estrés);

30 - Agitación asociada a otras afecciones tales como procedimientos OPD/IPD (por ejemplo, resonancia magnética, tomografía computarizada o CAT, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, exodoncia y otros procedimientos dentales);

35 - Agitación asociada con el alcohol, trastorno por consumo de opioides, abstinencia de opioides y abstinencia por abuso de sustancias;

40 - Delirio;

45 - Lesión cerebral traumática (LCT), incluidos sujetos con LCT y trastorno por consumo de alcohol o sustancias (ASUD);

50 - Trastorno de estrés postraumático (TEPT), incluidos sujetos con TEPT y trastorno por consumo de alcohol o sustancias (ASUD);

55 - Discinesia tardía;

60 Las composiciones de película descritas aquí encuentran un uso particular en el tratamiento de la agitación aguda asociada con los trastornos/afecciones descritos anteriormente.

65 Las composiciones de película descritas aquí también encuentran un uso particular en el tratamiento de la hiperactivación asociada con la agitación aguda en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y demencia.

Las composiciones de película descritas aquí también encuentran un uso particular en el tratamiento de la agitación aguda sin causar sedación significativa.

Las composiciones de película descritas aquí también encuentran un uso particular en el tratamiento de la agitación crónica sin causar sedación significativa.

Las composiciones de película descritas aquí también pueden usarse como terapias complementarias a la terapia de exposición para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).

Las composiciones de película descritas aquí también pueden usarse para el tratamiento del TEPT con o sin el tratamiento estándar del TEPT.

Las composiciones de película descritas aquí también encuentran un uso particular en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT) asociado con el trastorno por consumo de alcohol o sustancias (ASUD).

Las composiciones de película descritas aquí también se pueden utilizar como terapia complementaria antes, durante o después de la terapia de exposición (TE) para pacientes sometidos a tratamiento de ASUD comórbido con TEPT o lesión cerebral traumática.

- En un aspecto, las composiciones de película descritas aquí se pueden usar para el tratamiento de pacientes con TEPT que sufren abuso de alcohol y/o sustancias, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con TEPT que buscan superar la dependencia del alcohol y/o sustancias y son susceptibles a los síntomas de abstinencia del abuso de alcohol y/o sustancias.
- 5 En otro aspecto, las composiciones de película descritas aquí se pueden usar para el tratamiento de pacientes con LCT que sufren abuso de alcohol y/o sustancias, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con LCT que buscan superar la dependencia del alcohol y/o sustancias y son susceptibles a los síntomas de abstinencia del abuso de alcohol y/o sustancias.
- 10 Los pacientes, también denominados sujetos, son típicamente sujetos humanos. En algunos aspectos, el ser humano tiene al menos 55, al menos 60, al menos 65, o al menos 75 años. Los métodos y formulaciones descritos aquí tienen por lo tanto uso, por ejemplo, en seres humanos de entre 55 y 75 años.
- 15 En un aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar o mejorar la agitación asociada con afecciones neurodegenerativas mediante la administración a dichos pacientes que necesitan tratamiento de una formulación de película de dexmedetomidina como se describe aquí.
- 20 En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar o mejorar la agitación asociada con afecciones neuropsiquiátricas mediante la administración a dichos pacientes que necesitan tratamiento de una formulación de película de dexmedetomidina como se describe aquí.
- 25 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona métodos para tratar o mejorar la agitación asociada con otras afecciones tales como procedimientos OPD/IPD (por ejemplo, resonancia magnética, TC o tomografía computarizada, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, exodoncia u otros procedimientos dentales) mediante la administración a dichos pacientes que necesitan tratamiento de una composición de película de dexmedetomidina como se describe aquí.
- 30 En aún un aspecto adicional, la presente descripción proporciona métodos para tratar o mejorar la agitación asociada con la abstinencia del abuso de alcohol y sustancias mediante la administración a dichos pacientes que necesitan tratamiento de una formulación de película de dexmedetomidina como se describe aquí.
- 35 Las formas de dosificación descritas aquí se disuelven o disgregan rápidamente en la boca del paciente sin necesidad de masticar ni de beber agua. Debido a su facilidad de administración, tales composiciones son particularmente útiles para las necesidades específicas de pacientes con habilidades motoras comprometidas.
- 40 Las dosis típicas por unidad de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluyen de aproximadamente 0,5 microgramos a aproximadamente 200 microgramos, aproximadamente 0,5 microgramos a aproximadamente 150 microgramos, aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a aproximadamente 90 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a aproximadamente 80 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a 70 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a 60 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a 50 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a 40 microgramos, aproximadamente 3 microgramos a 35 microgramos, aproximadamente 5 microgramos a aproximadamente 35 microgramos, aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 50 microgramos, aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 40 microgramos, aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 35 microgramos, aproximadamente 15 microgramos a aproximadamente 35 microgramos o aproximadamente 15 microgramos a 35 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, la dosis por unidad es aproximadamente 10 microgramos, aproximadamente 15 microgramos, aproximadamente 20 microgramos, aproximadamente 25 microgramos, aproximadamente 30 microgramos, aproximadamente 35 microgramos, aproximadamente 40 microgramos, aproximadamente 45 microgramos, aproximadamente 50 microgramos, aproximadamente 55 microgramos, aproximadamente 60 microgramos, aproximadamente 65 microgramos, aproximadamente 70 microgramos, aproximadamente 75 microgramos, aproximadamente 80 microgramos, aproximadamente 85 microgramos, aproximadamente 90 microgramos, aproximadamente 95 microgramos, aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 110 microgramos, aproximadamente 120 microgramos, aproximadamente 130 microgramos, aproximadamente 140 microgramos o aproximadamente 150 microgramos. Cada unidad puede administrarse al sujeto varias veces al día, incluidas dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día.
- 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 110 120 130 140 150
- 60 La dosis ejemplar de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se administrará a un paciente en particular dependerá del tipo y la extensión de la afección, del estado de salud general del paciente en particular, de la forma particular de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se administre, y de la formulación de película particular utilizada para tratar al paciente.
- 65 Terapia combinada

Las reivindicaciones adjuntas no describen la terapia combinada. Sin embargo, la película para uso según la invención reivindicada puede administrarse junto con uno o más agentes terapéuticos.

- 5 En un caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. tal terapia combinada puede ser particularmente útil en el tratamiento de la agitación en afecciones causadas o exacerbadas por el abuso de alcohol u otras sustancias, incluido el trastorno de estrés postraumático y la lesión cerebral traumática (LCT).
- 10 Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona o naloxona), agonistas parciales opioides (por ejemplo, buprenorfina, butorfanol, pentazocina o tramadol), y antidepresivos tales como inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (por ejemplo, amitriptilina, atomoxetina, desipramina, duloxetina, maprotilina, mefazodona, milnaciprán, nefazodona, protriptilina, trimipramina, reboxetina, venlafaxina o viloxazina), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram o escitalopram). Por ejemplo, una película como la descrita aquí que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede mejorar la respuesta al tratamiento utilizado actualmente en sujetos con TEPT, tales como inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo logrando una respuesta más rápida o una respuesta aumentada antes del uso inicial y después de la interrupción del inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina o inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma también se puede utilizar en combinación con un antagonista del receptor de NMDA, tal como ketamina, para tratar la depresión mayor, por ejemplo la agitación en sujetos con demencia o trastornos del estado de ánimo asociados con la depresión mayor relacionada con el estrés.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- En un caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con una cantidad eficaz de un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la agitación, sin causar sedación excesiva.
- En un caso adicional, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con una cantidad eficaz de un antagonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la agitación asociada con la abstinencia de opioides o sustancias.
- En un caso específico, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En otro caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un agonista parcial opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En un caso adicional, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con una cantidad eficaz de un agonista parcial o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la agitación sin causar sedación excesiva.
- En otro ejemplo, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con una cantidad eficaz de un agonista parcial o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la agitación asociada con la abstinencia de opioides.
- En un caso específico, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- Se puede incluir una cantidad eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un antagonista opioide o agonista parcial en la película de la presente descripción, a fin de proporcionar el efecto deseado.

En un caso, la película comprende aproximadamente 5 microgramos a 150 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 2 mg a aproximadamente 16 mg del agonista parcial por unidad. De manera más deseable, la película comprende aproximadamente 5 microgramos a 150 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 4 mg a aproximadamente 12 mg del agonista parcial por unidad.

En otro caso, la película comprende aproximadamente 5 microgramos a 150 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg del antagonista opioide por unidad. De manera más deseable, la película comprende aproximadamente 5 microgramos a 150 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg de antagonista opioide por unidad.

En un caso específico, la película comprende aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 0,5 mg de naltreona, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 1 mg de naltreona, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 2 mg de naltreona, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 3 mg de naltreona, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 4 mg de naltreona, o cualquier cantidad similar.

En otro caso específico, la película comprende aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 2 mg de buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 4 mg de buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 6 mg de buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 8 mg de buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 10 mg de buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 12 mg buprenorfina, o aproximadamente 10 microgramos a 60 microgramos de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 16 mg de buprenorfina, o cualquier cantidad similar.

Las combinaciones de fármacos descritas anteriormente pueden incluirse en una película monolítica de la presente descripción o en una película de microdepositación de la presente descripción. Si se trata de una película monolítica, la presente descripción prevé la presencia de todos los fármacos en una única capa de película matriz. Los fármacos también pueden estar presentes en películas monolíticas separadas que después se combinan para proporcionar una película multicapa.

En un caso, y de manera más conveniente, los fármacos se incluyen en una película de microdepositación de esta descripción. Así, por ejemplo, las composiciones de fármacos individuales se pueden añadir como gotitas discretas a la superficie del sustrato de película (es decir, película de placebo) según el procedimiento general utilizado y descrito aquí para añadir la composición de dexmedetomidina a un sustrato de película. Las gotitas se pueden añadir en cualquier patrón para adaptarse a los requisitos de dosis unitaria deseados. Cada una de las gotitas puede incluir un colorante que puede ser el mismo o diferente para cada composición de fármaco. Puede ser conveniente utilizar diferentes colores para distinguir los diferentes fármacos en la superficie del sustrato de película.

En un caso, proporcionamos un método para tratar la agitación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una película de la presente descripción con una terapia de exposición concomitante.

En otro caso, los ejemplos de agentes terapéuticos adecuados para combinarse con dexmedetomidina en la composición de película incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como paroxetina, sertralina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) tal como desipramina. En un caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otro caso, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una película como se describe aquí, en la que la película comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con desipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la película de la presente descripción se puede incluir una cantidad eficaz de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a fin de proporcionar el efecto deseado.

5

**EJEMPLOS:**

**Ejemplo 1**

10 Formulaciones de película delgada

Formulación 1

15 Tabla 1: Hidrocloruro de dexmedetomidina dispersado en el interior de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Hidrocloruro de dexmedetomidina	3,60	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,82	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,82	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,94	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	57,84	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada*	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

\*eliminada sustancialmente mediante secado de la formulación final

20 Procedimiento: Todos los ingredientes enumerados en la tabla 1 se disolvieron en agua con agitación, se moldearon a través de un espacio fijo sobre un sustrato de recubrimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos para proporcionar un producto de película delgada.

Formulación 2:

25 Tabla 2: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes de la película	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Etanol*	c.s.	Disolvente
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,98	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,98	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,86	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	59,70	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada*	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

\*eliminada sustancialmente mediante secado de la formulación final

30 Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina se disolvió en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositó (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

35 Formulación 3:

Tabla 3: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Dexmedetomidina	0,34	Activo
Cloruro de sodio	0,10	Agente neutralizador del pH
Hidróxido de sodio	0,65	Agente neutralizador del pH
Etanol*	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,74	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,74	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,44	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,86	Formador de película y mucoadhesivo
Glicina	3,80	Amortiguador alcalino
Hidróxido de sodio	0,33	Amortiguador alcalino
Agua purificada*	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

\*eliminada sustancialmente mediante secado de la formulación final

Procedimiento: Todos los polímeros y amortiguadores alcalinos de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30

5 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina se disolvió en etanol en un mezclador de vórtice, se neutralizó con exceso de hidróxido de sodio y cloruro de sodio, y después se depositó (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

10 Formulación 4:

Tabla 4: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	2,08	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,23	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	58,47	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

15 Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de

20 dexmedetomidina y la hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000) se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

25 Formulación 5:

Tabla 5: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,47	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,28	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,28	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,54	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,23	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	58,46	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contenía el fármaco se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

10 Formulación 6:

Tabla 6: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,29	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,58	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

15 Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

20 Formulación 7:

25 Tabla 7: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,11	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,11	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	0,63	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	1,25	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,87	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,23	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	58,45	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y los polímeros de la composición que contenía el fármaco se disolvieron en una mezcla de etanol y agua en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

10 Formulación 8:

Tabla 8: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,49	Activo
Butanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,98	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,98	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,85	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	59,70	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

15 Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, se disolvió hidrocloruro de dexmedetomidina en n-butanol en un mezclador de vórtice, y después se depositó (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

20 Formulación 9:

25 Tabla 9: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Dexmedetomidina	0,41	Activo
Cloruro de sodio	0,12	Agente neutralizador del pH
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,70	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,70	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,27	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,55	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, la dexmedetomidina, el cloruro de sodio y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

Formulación 10:

Tabla 10: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Dexmedetomidina	0,34	Activo
Cloruro de sodio	0,10	Agente neutralizador del pH
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,22	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,22	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,31	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,07	Aroma
Sucralosa	0,98	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,53	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,53	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	27,16	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	54,33	Formador de película y mucoadhesivo
Glicina	3,76	Amortiguador alcalino
Hidróxido de sodio	0,32	Agente neutralizador del pH
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, la dexmedetomidina, el cloruro de sodio y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

Formulación 11:

Tabla 11: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero:

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,38	Activo
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,47	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,47	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	26,83	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	53,61	Formador de película y mucoadhesivo
Lactato de sodio	6,52	Amortiguador ácido
Ácido láctico	3,72	Amortiguador ácido
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y el sistema de amortiguador ácido de la composición de la matriz polimérica se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película y, posteriormente, se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina se disolvió en etanol un mezclador de vórtice, y después

se depositó (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

Formulación 12;

5

Tabla 12: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g (película de 10 µg)	Concentración g/100 g (película de 20 µg)	Función
Composición que contiene el fármaco			
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,136	0,267	Agente activo
Hidroxipropilcelulosa, HPC-SSL (MW = 40 000)	0,301	0,593	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,301	0,593	Formador de película
FD&C Blue #1 Granular	0,002	0,004	Color
Alcohol etílico como disolvente	c.s.	C.s.	Disolvente
Composición de la matriz de polímero			
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,803	4,768	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa, HPC-SSL (MW = 40 000)	4,803	4,768	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,809	28,601	Formador de película
Fast Emerald Green Shade (NO. 06507)	0,129	0,128	Color
Sucralosa, grado USP-NF	0,993	0,985	Edulcorante
Aceite de menta, NF	2,104	2,089	Aroma
Óxido de polietileno (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (MW = 600.000)	57,618	57,202	Formador de película y mucoadhesivo
Agua como disolvente	c.s.	C.s.	Disolvente

(A) Procedimiento para la preparación de matriz de polímero:

10 Mezcla de polímeros: Se mezclaron óxido de polietileno y Fast Emerald Green Shade en agua durante al menos 180 minutos a aproximadamente 1400 rpm a aproximadamente 2000 rpm. Se añadieron sucralosa, hidroxipropilcelulosa (peso molecular 140 K), hidroxipropilcelulosa, HPC-SSL (peso molecular 40 K) e hidroxipropilcelulosa (peso molecular 370 K), y se mezclaron durante al menos 120 minutos a aproximadamente 1600 rpm a 2000 rpm. Se añadió aceite de menta al agua, y después se añadió la dispersión resultante a la mezcla de polímeros y se mezcló durante al menos 30 minutos. La mezcla resultante se mezcló adicionalmente a vacío (248 torr) durante al menos 30 minutos a una velocidad de 350 rpm y a una temperatura de 22,9 °C.

20 Estación de recubrimiento: Se colocó un rollo en un soporte de desenrollado, y el borde delantero se pasó a través de barras guía y barras de recubrimiento. El lado recubierto de silicona del soporte se colocó hacia arriba. Se mantuvo un espacio de 40 milímetros entre las barras de recubrimiento. La temperatura del horno se ajustó a 70 °C, y la temperatura de secado final se ajustó a 85 °C.

25 Procedimiento de recubrimiento/secado: La mezcla de polímeros se vertió sobre el revestimiento entre las barras guía y las barras de recubrimiento. El revestimiento se pasó lentamente a través de la barra de recubrimiento a una velocidad constante con la mano hasta que no quedó líquido en las barras de recubrimiento. El revestimiento se cortó en láminas de aproximadamente 12 pulgadas de largo usando un cuchillo de seguridad. Cada lámina se colocó en una tabla de secado, y se golpeó en las esquinas para evitar que se ondulara durante el secado. Las láminas se secaron en el horno hasta que el contenido de humedad fue menor que 5% (aproximadamente 30 minutos), y después se retiraron de la tabla de secado. Los pesos del revestimiento se verificaron con respecto a los criterios de aceptación, y si se cumplían, las láminas se apilaron y se colocaron en una bolsa de aluminio de 34 pulgadas x 40 pulgadas que estaba revestida con un revestimiento desprendible de PET.

30 (B) Procedimiento para la preparación de la disolución de deposición:

35 El FDC Blue se disolvió en alcohol etílico durante al menos 180 minutos. Se añadió hidrocloruro de dexmedetomidina a la disolución de alcohol etílico con agitación continua durante 10 minutos a aproximadamente 400 rpm a aproximadamente 800 rpm. Se añadieron hidroxipropilcelulosa (40K) e hidroxipropilcelulosa (140K) a la mezcla, y se agitó durante al menos 30 minutos hasta que se disolvieron todos los materiales.

## (C) Procedimiento para la preparación de la matriz microdepositada:

5 La disolución de deposición obtenida en la Etapa (B) anterior se llenó en una pipeta hasta el volumen requerido (determinado según la concentración específica del producto farmacológico del producto final). Se depositó una cantidad apropiada (1,5 microlitros = aproximadamente 5 microgramos) de la disolución de deposición (por ejemplo, en forma de gotitas) sobre la matriz de polímero obtenida en la Etapa (A), y se repitió hasta un total de 10 veces (es decir, 10 depósitos/gotitas), con espacio entre cada depósito para evitar la fusión de los depósitos/gotitas y permitir el corte posterior de la película en unidades individuales que contienen el fármaco. La película se troqueló inicialmente en unidades individuales con dimensiones de 22 mm x 8,8 mm que contenían un único depósito de la composición que contiene el fármaco. A continuación, las matrices microdepositadas troqueladas se secaron en un horno a 70 °C durante 10 minutos y se troquelaron nuevamente en 10 unidades, conteniendo cada unidad un único depósito de la composición que contiene el fármaco.

## 10 15 (D) Envasado:

Cada unidad sin defectos se selló individualmente en una bolsa de aluminio, que después se selló con calor. Si el sellado con calor era aceptable, el envase se consideró una unidad aceptable para uso comercial.

20 25 De manera similar, se prepararon otras concentraciones unitarias (por ejemplo, películas de 40 µg, 60 µg y 80 µg) variando las concentraciones de fármaco, polímeros y colorante dentro de la composición que contenía el fármaco. Por ejemplo, las películas de 40 µg, 60 µg y 80 µg se prepararon a partir de composiciones que contenían el fármaco que contenían, respectivamente, aproximadamente 2x, 3x y 4x las cantidades de fármaco, polímeros y colorante que aparecen en la composición que contenía el fármaco de 20 µg descrita en la Tabla 12 anterior.

## Formulación 13:

Tabla 13: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,33	Activo
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,99	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,99	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	29,90	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	59,79	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

30 Procedimiento: Todos los polímeros de la composición de la matriz de polímero se disolvieron en agua con agitación, se vertieron a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secaron en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina se disolvió en etanol un mezclador de vórtice, y después se depositó (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película delgada.

## 35 Formulación 14:

40 Tabla 14: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Dexmedetomidina	0,34	Activo
Cloruro de sodio	0,10	Agente neutralizador del pH
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,44	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,31	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,07	Aroma
Sucralosa	0,98	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,53	Formador de película

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,53	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	27,16	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	54,33	Formador de película y mucoadhesivo
Glicina	3,76	Amortiguador alcalino
Hidróxido de sodio	0,32	Agente neutralizador del pH
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, la

- 5 dexmedetomidina, el cloruro de sodio y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

10 Formulación 15:

Tabla 15: Dexmedetomidina depositada sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Dexmedetomidina	0,34	Activo
Cloruro de sodio	0,10	Agente neutralizador del pH
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	1,75	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,07	Aroma
Sucralosa	0,98	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,53	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,53	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	27,16	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	54,33	Formador de película y mucoadhesivo
Glicina	3,76	Amortiguador alcalino
Hidróxido de sodio	0,32	Agente neutralizador del pH
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

- 15 Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, la dexmedetomidina, el cloruro de sodio y la hidroxipropilcelulosa (MW = 140 000) de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) mediante una
- 20 pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

Formulación 16:

- 25 La formulación se preparó como se describe en la Tabla 16.

Tabla 16: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	2,09	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,29	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,58	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y la hidroxipropilcelulosa de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

- 5 10 Formulación 17:

Tabla 17: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,52	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	4,7	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	28,29	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,58	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

- 15 20 25 Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

Formulación comparativa 18:

- 25 Tabla 18: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	18,845	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	18,845	Formador de película

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,58	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

10 Formulación comparativa 19:

Tabla 19: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	2,09	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	18,845	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	18,845	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	56,58	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

15 Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y la hidroxipropilcelulosa de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

20 Formulación comparativa 20:

25 Tabla 20: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	2,09	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	19,27	Formador de película
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	75,00	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

30 Procedimiento: Todos los polímeros y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y la hidroxipropilcelulosa de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) a través de una pipeta volumétrica sobre

la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

Formulación comparativa 21:

5

Tabla 21: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Óxido de polietileno (MW = 600.000)	94,27	Formador de película y mucoadhesivo
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

- 10 Procedimiento: El óxido de polietileno y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disolvieron en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositaron (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se secó en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.
- 15

Formulación comparativa 22:

- 20 Tabla 22: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	94,27	Formador de película
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

- 25 Procedimiento: La hidroxipropilcelulosa y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y la hidroxipropilcelulosa de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.
- 30

Formulación comparativa 23:

- 35 Tabla 23: Hidrocloruro de dexmedetomidina depositado sobre la superficie de una composición de película de matriz de polímero

Ingredientes	Concentración g/100 g	Función
Composición que contiene el fármaco		
Hidrocloruro de dexmedetomidina	0,48	Activo
Hidroxipropilcelulosa (MW = 40.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	0,26	Formador de película
Hidroxipropilcelulosa (MW = 370.000)	1,57	Formador de película
Etanol	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)
Composición de la matriz de polímero		
Aceite de menta piperita	2,06	Aroma
Sucralosa	0,97	Edulcorante
Fast Emerald Green	0,13	Color
Hidroxipropilcelulosa (MW = 140.000)	94,27	Formador de película
Agua purificada	c.s.	Disolvente (o vehículo líquido)

Procedimiento: La hidroxipropilcelulosa y otros ingredientes de la composición de la matriz polimérica se disuelven en agua con agitación, se vierten a través de un espacio fijo sobre un sustrato de revestimiento desprendible para formar una película, y posteriormente se secan en un horno de laboratorio a 70 °C durante 30 minutos. Por separado, el hidrocloruro de dexmedetomidina y las hidroxipropilcelulosas de la composición que contiene el fármaco se disuelven en etanol en un mezclador de vórtice, y después se depositan (como gotitas) mediante una pipeta volumétrica sobre la película. La composición del fármaco depositada se seca en un horno de laboratorio a 70 °C durante cinco minutos para proporcionar el producto de película fina.

## 10 Ejemplo 2

Permeación ex vivo de las Formulaciones 1 a 13 del Ejemplo 1 en comparación con PRECEDEX®

15 Las formulaciones 1 a 13 se evaluaron en un modelo de células oromucosas como un indicador de la absorción del fármaco (EpiOral™; MatTek Corp., Ashland, MA.) para determinar las tasas de difusión y su extensión:

20 Las placas ORL-200 de 24 pocillos (MatTek Corp) que contenían cultivos de tejido celular oral se utilizaron dentro de 1 día de la recepción y después del equilibrio durante la noche en una cámara con 5% de CO<sub>2</sub> ajustada a 37 °C y 95% de humedad relativa. Se añadieron 300 microlitros de amortiguador TEER [DPBS que contiene Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y 3,6 mg/ml de glucosa] a cada pocillo dentro de una placa de 24 pocillos, y se colocaron en la cámara de CO<sub>2</sub> durante la noche. A la mañana siguiente, los insertos de tejido se retiraron del amortiguador TEER y se colocaron en una nueva placa de 24 pocillos que contenía 300 microlitros de medio receptor DPBS. Antes de la dosificación con las Formulaciones 1 a 13 y PRECEDEX®, se midió la TEER en cada inserto de tejido para asegurar la viabilidad después del equilibrio.

25 30 Cada inserto se humedeció previamente con 25 microlitros de DPBS antes de aplicar las Formulaciones 1 a 13 y PRECEDEX® al lado donante del inserto de tejido, seguido de 25 microlitros adicionales de DPBS en la parte superior de cada formulación. Antes de aplicar las Formulaciones 1 a 13 a los insertos de tejido, las Formulaciones 2 a 13 se troquelaron a 52,65 mm<sup>2</sup>, y la Formulación 1 se troqueló a 13,125 mm<sup>2</sup>. Las unidades se troquelaron para administrar la dosis deseada como se especifica a continuación.

35 40 La placa de 24 pocillos que contenía cada inserto de tejido se devolvió a la incubadora durante el tiempo especificado, y posteriormente se retiró de la incubadora una vez transcurrido el tiempo. Los insertos de tejido se transfirieron a una placa nueva de 24 pocillos que contenía 300 microlitros de medio receptor, y se devolvieron a la incubadora durante el tiempo adicional especificado. Se transfirieron 300 microlitros de medio receptor de cada pocillo de la placa de 24 pocillos a viales de HPLC y se almacenaron en el refrigerador (1 día) hasta que se analizaron mediante UPLC/MS. Esta secuencia experimental se repitió para todos los puntos de tiempo.

45 Resultados: La Tabla 24 ilustra los valores de ensayo y las AUC estimadas (nanogramos) de las Formulaciones 1 a 13 y PRECEDEX®. La Tabla 24 ilustra además el tiempo de disgregación de las Formulaciones 1, 2, 3, 7 y 13. La Tabla 25 elucida la difusión de las Formulaciones 1 a 13 y PRECEDEX®, y la FIG. 3 presenta los datos de difusión visualmente para las Formulaciones 1 a 7, 11 y PRECEDEX®. Cada una de las Formulaciones 1 a 10 y 12 tuvo un mejor rendimiento que PRECEDEX®. Por ejemplo, la tasa y el grado de permeabilidad de la dexmedetomidina a través del tejido de cultivo celular oral de las Formulaciones 1 a 10 y 12 estuvo en el intervalo de 1,5 a 4,5 veces la tasa y el grado de permeabilidad de la dexmedetomidina de PRECEDEX®.

45 Tabla 24: Ilustra los valores de ensayo, el tiempo de disgregación y las AUC estimadas de las formulaciones 1 a 13 y PRECEDEX®

Formulación No.	Ensayo (microgramos)		Tiempo de disgregación (seg)	Flujo normalizado medio (ng/cm <sup>2</sup> )	AUC estimada (ng)
	Promedio	SD			
1	10,16	0,27	13	46,402	10,277
2	6,718	0,58	59	43,491	5673
3	8,975	0,86	83	61,954	8274
4	6,63	1,01	--		5936
5	6,51	1,75	--		5886
6	10,58	NA	--		8209
7	6,84	1,14	64	Flujo medio – 103,319	5077
8	11,9	37,5	--		10,116
9	9,37	NA	--		9171
10	9,74	NA	--		8356
12	Ensayo de película de 20 mcg 20,432	1,54		Flujo normalizado medio de película de 10 mcg 46,644	AUC (ng) estimada de película de 10 mcg 9061
13	2,725	1,37	35	43,113	2718
Precedex (100 µg/ml)	-	-	NA		4894
Formulación comparativa 11	8,402	1,20	--		1924

Tabla 25: Elucida la difusión de las Formulaciones 1 a 13 (cantidad acumulada promedio) y PRECEDEX® a través de una membrana de cultivo celular oral:

Tiempo (h)		0	0,08	0,25	0,5	0,75	1
Cantidad acumulada promedio (ng)	Formulación 1 (10 µg)	0	1378	3355	5019	6245	7137
	Formulación 2 (10 µg)	0	405	1402	2435	3262	3890
	Formulación 3 (10 µg)	0	132	1123	2615	3916	5197
	Formulación 4 (10 µg)	0	384	1383	2481	3384	4044
	Formulación 5 (10 µg)	0	279	1196	2340	3272	3971
	Formulación 6 (10 µg)	0	721	1759	3586	5197	5810
	Formulación 7 (10 µg)	0	348	1186	2120	2734	3354
	Formulación 8 (10 µg)	0	611	2122	3838	5439	6690
	Formulación 9 (10 µg)	0	801	1737	3207	4976	6120
	Formulación 10 (10 µg)	0	530	1091	2364	4226	5408
	Precedex® (100 µl, 10 µg)	0	159	727	1353	2200	2893
	Formulación 11 (10 µg)	0	27,9	40	409	698	1035
	Formulación 12 (10 µg)	0	426,5	1968,5	3679,7	5088,7	6210,5
	Formulación 13 (10 µg)	0	183,7	657,7	1087,8	1476,8	1809

AUC estimada: Área estimada bajo la curva de flujo/tiempo a partir de los datos utilizando la regla trapezoidal que confiere al fármaco total difundido.

5

### Ejemplo 3

Farmacocinética en conejos (Estudio 1)

10 Descripción del animal de prueba:

Especie: Oryctolagus cuniculus

Edad inicial: acorde al peso

15

Sexo: Masculino

Raza: Blanco New Zealand

20

Peso corporal inicial: ~ 1,5-4 kg

Réplicas por tratamiento: N = 5 por grupo de dosis, total 30 conejos (sin cruzamiento)

Intervalo de reposo farmacológico: mínimo 3 días de reposo farmacológico

- 5 El diseño del estudio fue el siguiente: se retuvo la alimentación de los animales durante un mínimo de 12 horas antes del inicio del estudio y cuatro horas después de la dosificación. Antes de la dosificación, se pesó a los animales y se les asignó a grupos experimentales, estratificados según el peso corporal. Las dosis individuales se calcularon en función de los pesos corporales registrados el día de la administración de la dosis. Los animales se anestesiaron con isoflurano. Las Formulaciones 1, 2, 3, 7 y 13 se administraron debajo de la lengua (SL) de los animales. PRECEDEX®
- 10 se administró a través de una aguja mariposa, seguida de un lavado con disolución salina de 1 ml, o mediante una punción recta en la vena de la oreja. Se recogieron muestras de sangre antes de la dosificación y a los 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 8 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se estabilizaron y se mantuvieron frías hasta el análisis. Los bioensayos se realizaron utilizando C18RP-HPLC-MS. Las concentraciones se midieron en muestras de plasma utilizando un método de LC/MS/MS estándar contra curvas de calibración con un mínimo de seis puntos (N = 1).
- 15

El diseño del estudio y los parámetros farmacocinéticos para varias formulaciones se proporcionan en la Tabla 26 y la Tabla 27 respectivamente:

- 20 Tabla 26: describe el diseño del estudio no cruzado:

Número de grupo	Artículo de prueba	Vía de dosificación	Animales N=	Dosis	Conc. de dosificación	Volumen de dosificación	Vehículo
1	Precedex®	IV	5	1,5 µg/kg	4,0 µg/ml	0,375 ml/kg	NaCl al 0,9%
2	Formulación 1	SL	5	10 µg	10 µg	-	-
3	Formulación 2	SL	5	10 µg	10 µg	-	-
4	Formulación 7	SL	5	10 µg	10 µg	-	-
5	Formulación 3	SL	5	10 µg	10 µg	-	-
6	Formulación 13	SL	5	10 µg	10 µg	-	-

25 Tabla 27: representa el resumen de los parámetros farmacocinéticos medios del hidrocloruro de dexmedetomidina después de la administración intravenosa y sublingual en conejos blancos New Zealand machos con un peso corporal promedio que osciló de 2,96 a 3,34 kg:

Hidrocloruro de dexmedetomidina	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
	Precedex®	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 7	Formulación 3	Formulación 13
Vía	Intravenosa	Sublingual	Sublingual	Sublingual	Sublingual	Sublingual
Dosis	1,5 µg/kg	10 µg				
C <sub>max</sub> (pg/ml)	738	220	112	235	88,9	75,2
t <sub>max</sub> (h)	0,00	0,767	0,600	0,900	0,567	1,13
MRT <sub>último</sub> (h)	0,325	1,14	1,16	1,46	1,51	1,06
AUC <sub>último</sub> (h·pg/ml)	161	359	149	426	151	92,6

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima;  
t<sub>max</sub>: tiempo de concentración plasmática máxima;  
MRT<sub>último</sub>: tiempo de residencia medio, calculado hasta el último punto de tiempo observable;  
AUC<sub>último</sub>: área bajo la curva, calculada hasta el último punto temporal observable;

30 Resumen de resultados: Los productos de película sublingual (Formulaciones 1, 2 y 7) proporcionaron niveles de exposición de hidrocloruro de dexmedetomidina en conejos que son similares a la vía de administración IV, cuando se normalizaron a la dosis. Con base en la masa media de los animales de 3,34 kg en el Grupo 1, la dosis de bolo IV administrada fue aproximadamente 5 µg. El AUC para el producto IV fue 161 h·pg.ml en el estudio con conejos, mientras que los productos de película sublingual dosificados al doble de la potencia (10 microgramos) del producto IV dieron el doble de la AUC (intervalo 359 - 426 h·pg.ml). Por lo tanto, la administración de hidrocloruro de dexmedetomidina a través de las películas proporcionó exposiciones equivalentes a una dosis IV.

35

#### Ejemplo 4

Farmacocinética en conejos (Estudio 2)

- 40 Descripción del animal de prueba:

Especie: Oryctolagus cuniculus

5 Edad inicial: acorde al peso

Sexo: Masculino

Raza: Blanco New Zealand

10 Peso corporal inicial: ~ 2,9 -3,9 kg

Réplicas por tratamiento: N = 8 por grupo de dosis, total 64 conejos (sin cruzamiento)

15 Intervalo de reposo farmacológico: mínimo de 7 días de reposo farmacológico

15 Momentos de toma de muestra de sangre: antes de la dosis, 5, 10, 20, 30 minutos, 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis

20 El diseño del estudio fue el siguiente: Los animales se anestesiaron con isoflurano, antes de la administración de la dosis. Las formulaciones de dosificación se administraron por vía sublingual (SL) con la película o las gotas de PRECEDEX® colocadas en el espacio sublingual (debajo de la lengua del animal). Las películas microdepositadas en los grupos de dosis se administraron por vía sublingual con la letra "P" hacia arriba (lejos del tejido mucoso). Los animales en el grupo de dosis de inyección de PRECEDEX® se anestesiaron con isoflurano, y Precedex se administró con NaCl al 0,9% a través de una jeringa y una aguja de calibre 25 en la vena marginal de la oreja. El curso temporal comenzó con la colocación del artículo de prueba (T0). Los animales se dejaron anestesiados y en posición esternal con la cabeza levantada durante 30 minutos para garantizar que la dosis de TA no se moviera (T0-T30). Después del período de dosificación, no se limpió el espacio sublingual y los animales se recuperaron (T30).

30 Se recogieron muestras de sangre de los conejos a través del vaso auricular, la vena yugular u otros vasos adecuados mediante venopunción directa, y después se colocaron en tubos de polipropileno refrigerados que contenían K2EDTA como anticoagulante. Las muestras se mantuvieron refrigeradas durante todo el procesamiento. Las muestras de sangre se centrifugaron a 4 °C y 3000 xg durante 5 minutos. Después, el plasma se transfirió a un tubo de polipropileno refrigerado y etiquetado, se colocó en hielo seco, y se almacenó en un congelador mantenido a una temperatura de entre -60 °C y -80 °C en espera del análisis.

35 Muestras de plasma:

40 Se recogieron muestras de sangre completa (~2,0 ml) de los conejos a través de la vena yugular u otro vaso adecuado en los puntos de tiempo apropiados, y se colocaron en tubos que contenían K2EDTA como anticoagulante y se invirtieron varias veces para mezclarlas. Las muestras de sangre se centrifugaron a una temperatura de 4 °C a 3000xg durante 5 minutos. Todas las muestras se mantuvieron refrigeradas durante todo el procesamiento. Las muestras de plasma resultantes se transfirieron a tubos de polipropileno, y se colocaron en un congelador configurado para mantenerlas a una temperatura de -60 a -80 °C hasta el envío al laboratorio bioanalítico del patrocinador para el análisis.

45 El diseño del estudio y los parámetros farmacocinéticos para varias formulaciones se proporcionan en la Tabla 28 y la Tabla 29 respectivamente.

Tabla 28: describe el diseño del estudio no cruzado:

Artículo de prueba	Tipo de película:	Formulación #	Descripción
Microdepositada -1	Microdepositada	Idéntica a la formulación 12 en composición	Película SL que contiene 1,47 µg de dexmedetomidina
Microdepositada -2	Microdepositada	Idéntica a la formulación 12 en composición	Película SL que contiene 2,94 µg de dexmedetomidina
Microdepositada -3	Microdepositada	Idéntica a la formulación 12 en composición	Película SL que contiene 5,88 µg de dexmedetomidina
Microdepositada -4	Microdepositada	Idéntica a la formulación 12 en composición	Película SL que contiene 8,82 µg de dexmedetomidina
Monolito 1	Monolito	Idéntica a la formulación 1 en composición	Película SL que contiene 5,88 µg de dexmedetomidina
Monolito 2	Monolito	Idéntica a la formulación 1 en composición	Película SL que contiene 8,82 µg de dexmedetomidina
Precedex (100 µg/ml)	Disolución para gotas SL	Gotas SL de referencia	Disolución SL que contiene 100 µg/ml de dexmedetomidina
Precedex (4 µg/ml)	Disolución para inyección intravenosa	Inyección de referencia	Disolución de dexmedetomidina de 4 µg/ml para inyección intravenosa
Resultados del período 2 (período de reposo farmacológico mínimo de 7 días)			
Precedex (4 µg/ml)	Disolución para inyección intravenosa	Inyección de referencia	Disolución de dexmedetomidina de 4 µg/ml para inyección intravenosa
Precedex (4 µg/ml)	Disolución para inyección intravenosa	Inyección de referencia	Disolución de dexmedetomidina de 4 µg/ml para inyección intravenosa
Precedex (4 µg/ml)	Disolución para inyección intravenosa	Inyección de referencia	Disolución de dexmedetomidina de 4 µg/ml para inyección intravenosa

5 Tabla 29: representa los resultados farmacocinéticos de la media aritmética de la administración SL de películas que contienen dexmedetomidina o PRECEDEX®

Parámetros	Película SL microdepositada 1 que contiene 1,47 µg de dexmedetomidina	Película SL microdepositada 2 que contiene 2,94 µg de dexmedetomidina	Película SL microdepositada 3 que contiene 5,88 µg de dexmedetomidina	Película SL microdepositada 4 que contiene 8,82 µg de dexmedetomidina	Película SL monolítica 1 que contiene 5,88 µg de dexmedetomidina	Película SL monolítica 2 que contiene 8,82 µg de dexmedetomidina	Precedex SL
Dosis (µg/kg)	0,471	0,939	1,79	2,65	1,83	2,70	2,71
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,157	0,112	0,119	0,315	0,142	0,205	0,290
t <sub>max</sub> (h)	1,06	1,56	0,833	1,25	0,667	0,688	0,396
AUC <sub>último</sub> (h·ng/ml)	0,145	0,094	0,206	0,618	0,224	0,344	0,335
C <sub>max</sub> / Dosis	0,333	0,119	0,066	0,119	0,078	0,076	0,107
AUC <sub>último</sub> / Dosis	0,308	0,100	0,115	0,233	0,122	0,127	0,124
F%	110%	52,2%	70,5%	83,4%	63,4%	45,6%	44,2%

<sup>2</sup> F% se calculó utilizando datos IV de animales individuales como un cruzamiento.

Resultados: La exposición sistémica de dexmedetomidina tras la dosificación sublingual mostró una tendencia numérica para exposiciones más altas a partir de dosis mayores de películas de matriz microdepositadas 2, 3 y 4. La película de matriz microdepositada 1 mostró una C<sub>max</sub> y una AUC<sub>último</sub> mayores que proporcionales a la dosis en comparación con las películas de matriz microdepositadas 2-4. Las películas monolíticas 1 y 2 mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis en C<sub>max</sub> y AUC<sub>último</sub>. La exposición sistémica de dexmedetomidina tras la dosificación sublingual mostró una tendencia numérica para exposiciones más altas a partir de dosis mayores de películas de matriz microdepositadas 2, 3 y 4. Las películas de matriz microdepositadas 1 mostraron una C<sub>max</sub> y una AUC<sub>último</sub> mayores que proporcionales a la dosis en comparación con las películas de matriz microdepositadas 2-4. Las películas monolíticas 1 y 2 mostraron un aumento aproximado proporcional a la dosis en C<sub>max</sub> y AUC<sub>último</sub>. Los

valores de F% resultantes para las películas SL mostraron resultados más altos en comparación con la dosificación SL de Precedex. Las películas de matriz microdepositadas 1 y 4 mostraron un F% 2,5 y 1,9 veces mayor en comparación con la dosificación SL de Precedex, lo que podría atribuirse a no tener datos IV cruzados para los animales en estos grupos.

5

### Ejemplo 5

Evaluación de las películas

10 Tabla 30: Formulación 12 evaluada para varios parámetros, incluidos estudios de estabilidad y resultados

Parámetros	Especificación	Formulación 12	Formulación 12
Fuerza (mcg)		10 mcg	20 mcg
Aspecto	Película delgada rectangular verde con una mancha azul	Aprueba	Aprueba
Tamaño (mm)	Anchura: 22 mm $\pm$ 1,5 mm Longitud: 8,8 mm $\pm$ 0,5 mm	Anchura - 22,3 mm Longitud - 9,2 mm	Anchura - 22,2 mm Longitud - 9,1 mm
Ensayo (%)	90%-110%	105,3%	101,0%
Uniformidad de dosificación (%) (Promedio)	USP<905> Etapa 1-10 de 10 muestras AV $\leq$ 15 Etapa 2 (si se requiere) - 30 de 30 muestras AV $\leq$ 25	Promedio (10): 105,8% AV: 10	Promedio (10): 99,4% AV:7
Sustancias relacionadas	Hidroximedetomidina (1-(2,3-Dimetilfenil)-1-(1H-imidazol-5-il)etanol) $\leq$ 1,0%	ND	ND
	N-Bencilhidroximedetomidina (1-(1-Bencil-1H-imidazol-5-il)-1-(2,3-dimetilfenil)etanol) $\leq$ 1,0%	ND	ND
	Etilmedetomidina (5-[1-(2,3-Dimetilfenil)-etil]-1-etil-1H-imidazol) $\leq$ 1,0%	ND	ND
	N-Bencilmédetomidina (1-Bencil-5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol) $\leq$ 1,0%	ND	ND
	Análogo de N-bencil vinilo (1-Bencil-5-[1-(2,3-dimetilfenil)vinil]-1H-imidazol) $\leq$ 1,0%	ND	ND
	Cualquier degradante no especificado $\leq$ 1,0%	ND	ND
	Degradante total $\leq$ 5,0%	0,0%	ND
Disolución	(Q $\geq$ 80% en 15 minutos)	104,2%	102,3%
Tiempo de disgregación	(USP<701> NMT 3 minutos)	Aprueba	Aprueba
Resistencia al estallido (g)	--	Promedio (n=3): 605,891 g	Promedio (n=3): 503,286 g
Mucoadhesión (g) (Fuerza máxima promedio)	--	Fuerza máxima promedio (n=3): 436,011 g	Fuerza máxima promedio (n=3): 105,937 g
Mucoadhesión (g*seg) (AUC promedio)	--	AUC promedio (n=3): 21,739 g*seg	AUC promedio (n=3): 4,702 g*seg
Actividad acuática	$\leq$ 0,75 Aw	Promedio (n=3): 0,44	Promedio (n=3): 0,37
Límites microbianos	Recuento microbiano aeróbico total $<$ 200 ufc/película	$<$ 200 ufc/película (10 películas)	$<$ 200 ufc/película (10 películas)
	Recuento total combinado de levaduras y mohos $<$ 20 ufc/película	$<$ 20 ufc/película (10 películas)	$<$ 20 ufc/película (10 películas)
	Pseudomonas aeruginosa Negativo/10 unidades	ND	ND
	Staphylococcus aureus Negativo/10 unidades	ND	ND

Datos de estabilidad: La Formulación 1 (película monolítica) y la Formulación 12 [película de matriz microdepositada (60 mcg)] se envasaron individualmente en bolsas de aluminio. Se probó la estabilidad de las películas sometiéndolas a temperaturas de 25 °C y 40 °C. Despues de 6 meses, las películas se evaluaron con respecto a diversos parámetros. Los resultados se proporcionan en la Tabla 31 y la Tabla 32.

15

Dispositivo palmar para la recogida no invasiva de biomarcadores en seres vivos

También si cumplen las demás de estabilizantes es la petición de materia prima desestabilizada (Kumada 12).

Tabla 32: respuesta de los establecimientos a la política monetaria (similar a la Formulación 1, diferente en resultados)

Parámetros	Especificación	Población establecida a 1.25 TCD% FA						Población establecida a 41 V73% KB					
		0 meses			1 meses			6 meses			1 mes		
		Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía	Policía
Agencia		abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta	abierta
		recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas	recargadas
		verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde	verde
Efectivo		69,4	69,4	69,4	69,4	69,4	69,4	86,6	86,6	86,4	77,6	71,8	71,3
Salinaria restringida		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0,7	0,5	0,5
Restringencia monetaria		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Nº de los establecimientos		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Entrenamiento		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Nº de establecimientos		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Almazara de la Cuenca del Vinal		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Deserción	A	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0,2	0,8	0,8
Yacimiento (estimado)		NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0,7	0,3	0,3
Indumentaria		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Deserción a los militares	16	87,1	NO	NO	64,7	87,1	71,1	MA	78,4	MA	MA	MA	MA
Degradación (est)	36,60	24,73	14,00	17,00	32,00	8,33	10,00	11,30	11,30	11,30	11,30	11,30	11,30
Diferencia a la tasa	482,27	472,37	682,94	426,79	422,27	18,3	14,22	14,46	14,46	14,46	14,46	14,46	14,46
Monotributismo	1646,83	1646,87	1226,72	682,54	1646,84	836,64	791,30	762,32	762,32	762,32	762,32	762,32	762,32

Conclusión: Las películas de matriz microdepositadas, como las exemplificadas por la Formulación 12, son más estables que las películas monolíticas, como las exemplificadas por la Formulación 1, cuando se almacenan a 25 °C y 40 °C hasta 6 meses.

5 **Ejemplo 6: Estudio de fase 1, aleatorizado, monoenmascarado, controlado por placebo, de dosis única ascendente, sobre la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de la película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) en voluntarios adultos sanos**

10 Se realizó un estudio aleatorizado, monoenmascarado, controlado por placebo, de dosis única ascendente, sobre la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad con 4 grupos de dosificación en adultos sanos (de 18 a 65 años) de ambos sexos. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por un comité de revisión institucional del o de los centros. Este estudio se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de la ICH.

15 Se evaluaron cuatro (4) dosis derivadas de tres concentraciones de película de 10 µg, 40 µg y 60 µg; 10 µg, 20 µg (2 x película de 10 µg), 40 µg y 60 µg en las Cohortes 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Todos los participantes elegibles, que se habían evaluado previamente, llegaron a la unidad de investigación clínica (CRU) un día antes para el ingreso y la evaluación inicial. Se domiciliaron en la CRU durante 4 días (día -1, 1, 2 y 3), y se dieron de alta el día 4 y estuvieron bajo supervisión médica durante este tiempo. La evaluación previa a la dosis de todos los participantes se realizó aproximadamente entre las 07:00 y las 09:00 horas, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas. Los participantes tuvieron libre acceso a agua potable hasta al menos una hora antes de la dosificación. Se insertó un catéter venoso para permitir la toma de muestras para PK. Al comienzo de cada sesión de estudio, un miembro del personal conocedor del protocolo administró por vía sublingual una dosis única de película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12). La película sublingual de dexmedetomidina se mantuvo en la cavidad sublingual hasta que se disolvió. Se realizaron evaluaciones cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos, y después cada 15 minutos, para determinar el tiempo de disolución de la película. Se monitorizaron el ECG, la tensión arterial y la saturación de oxígeno según el cronograma. A los participantes se les permitió beber agua según lo deseado al menos 1 hora después de la administración del fármaco. Se ofrecieron comidas estándar aproximadamente a las 4, 8 y 12 horas después de la dosificación de la película sublingual de dexmedetomidina. Después de la toma de muestras de plasma durante las 24 horas posteriores a la dosificación de la película sublingual de dexmedetomidina, las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad continuaron hasta la mañana del día 4 (día del alta), y se repitieron nuevamente el día 5, el día 7 ± 1 y el día 14 ± 2. Se recogieron muestras de sangre inmediatamente antes de la dosificación (valor inicial) y 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos después de la dosis. Se recogieron muestras de sangre adicionales a las 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis para un total de 16 puntos de muestreo farmacocinético.

35 Número de participantes:

40 El estudio evaluó dosis crecientes de película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) en 4 cohortes de participantes adultos sanos. En las dos primeras cohortes (Cohorte 1 y Cohorte 2), se inscribieron doce (12) nuevos participantes por cohorte, asignados aleatoriamente en una relación de 2:1, es decir, 8 recibieron película sublingual de dexmedetomidina y 4 recibieron película placebo.

45 Los participantes que recibieron tratamiento activo y completaron el tratamiento en la Cohorte 1, es decir, no lo interrumpieron ni lo abandonaron, recibieron tratamiento activo en la Cohorte 3. Además de los participantes que pasaron de la Cohorte 1 a la Cohorte 3, se inscribieron seis nuevos participantes en la Cohorte 3. De manera similar, los participantes que recibieron tratamiento activo y completaron el tratamiento en la Cohorte 2, es decir, no lo interrumpieron ni lo abandonaron, recibieron tratamiento activo en la Cohorte 4. Además de los participantes que pasaron de la Cohorte 2 a la Cohorte 4, se inscribieron seis nuevos participantes en la Cohorte 4.

50 Los participantes que abandonaron el tratamiento con placebo en las Cohortes 1 y 2 se reemplazaron por pacientes que recibieron placebo cuando cruzaron, es decir, en el caso de que los participantes del tratamiento con placebo abandonaran, al cruzar de la Cohorte 1 a la Cohorte 3 o de la Cohorte 2 a la Cohorte 4, se añadieron nuevos participantes adicionales para completar el total de participantes a cuatro (4) en los brazos de placebo de las Cohortes 3 y 4.

55 Criterios de inclusión:

- 60 1. Hombres y mujeres no embarazadas ni en período de lactancia, sanos, de entre 18 y 65 años de edad, ambos inclusive.
- 65 2. Participantes que fueron capaces de dar su autorización escrita para el estudio.
3. Participantes que tenían un peso corporal ≥ 50 kg con un índice de masa corporal (IMC) en el intervalo de 19-30 kg/m<sup>2</sup>, ambos incluidos

4. Participantes cuyo examen físico y signos vitales se consideren dentro de los límites normales por parte del IP o su designado.

5. Participantes cuyas pruebas de laboratorio clínico (hemograma completo, química sanguínea y análisis de orina) estuvieron dentro de los límites normales o son clínicamente aceptables para el IP o su designado.

10 6. Participantes que estaban lo suficientemente sanos físicamente para recibir una concentración de dosis SL de película sublingual de dexmedetomidina y toleraban la somnolencia, en opinión del IP o su designado.

10 7. Participantes que hablen inglés con fluidez y tengan la capacidad de comprender los requisitos escritos y verbales relacionados con el protocolo en inglés.

15 8. Participantes que estuvieron dispuestos y pudieron permanecer confinados en la CRU durante aproximadamente 4 a 5 días por cohorte de dosificación y cumplir con el cronograma y los requisitos del estudio.

15 9. Participantes que tenían acceso intravascular confiable del cual extraer muestras de sangre.

20 10. Los participantes masculinos, si no están vasectomizados, deben aceptar usar un preservativo con espermicida o abstenerse de tener relaciones sexuales durante el ensayo y durante los 3 meses posteriores a suspender la medicación.

25 11. El participante masculino no debe donar esperma a partir de la selección y durante todo el período del estudio, y durante 90 días después de la administración final del medicamento del estudio.

25 12. En el caso de las participantes mujeres en edad fértil, la participante debe estar dispuesta a practicar un método anticonceptivo clínicamente aceptado desde al menos 30 días antes de la primera administración del medicamento del estudio, durante el estudio, y durante al menos 30 días después de la última dosis del medicamento del estudio.

30 13. En el caso de mujeres sin potencial fértil, la participante era quirúrgicamente estéril (es decir, se había sometido a una histerectomía, ooforectomía bilateral, o ligadura de trompas) o estaba en estado menopáusico (al menos 1 año sin menstruación), según lo confirmado por los niveles de FSH.

35 Criterios de exclusión:

35 1. Los participantes con antecedentes de reacción alérgica o intolerancia al fármaco del estudio o compuestos y aditivos relacionados.

40 2. Los participantes con antecedentes de cirugía mayor dentro de las 4 semanas previas a la selección.

40 3. Los participantes con antecedentes de lesión cerebral traumática significativa.

45 4. Los participantes con antecedentes de dependencia de alcohol o drogas según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV durante el período de 6 meses anterior al ingreso al estudio.

50 5. Los participantes con antecedentes o presencia de enfermedades psiquiátricas clínicamente significativas: retraso mental, trastorno límite de la personalidad, trastorno de ansiedad o síndrome cerebral orgánico.

55 6. Los participantes con antecedentes de hipotensión ortostática (es decir, una reducción sostenida de la tensión arterial sistólica (PAS) de al menos 20 mmHg o la tensión arterial diastólica (PAD) de 10 mmHg, o ambas, dentro de los 3 minutos de ponerse de pie o inclinar la cabeza al menos 60° en una mesa inclinada) y tono vagal alto.

55 7. Los participantes que consumen regularmente grandes cantidades de sustancias que contienen xantina (es decir, más de 5 tazas de café o cantidades equivalentes de sustancias que contienen xantina por día).

60 8. Los participantes que estaban tomando medicamentos de mantenimiento que podían inhibir o inducir la enzima CYP2A6 y otros medicamentos enumerados en el Apéndice 15.1.

60 9. Los participantes que habían recibido dexmedetomidina u otros agonistas alfa-2 dentro de la semana anterior a la fecha del estudio.

65 10. Los participantes que tenían apnea del sueño clínicamente significativa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica o antecedentes de asma.

11. Los participantes con tendencia suicida a juicio del IP o persona designada.
12. Los participantes con anomalías de laboratorio clínico (incluida positividad para hepatitis B, hepatitis C, VIH) a menos que sean tratados hasta alcanzar el estado de remisión.
- 5 13. Los participantes con medidas de signos vitales anormales a juicio del IP o su designado, a menos que sean tratados hasta alcanzar el estado de remisión.
- 10 14. Los participantes que se inscribieron en otro estudio clínico (por ejemplo, evaluación de laboratorio o clínica) o que recibieron un medicamento en investigación en los últimos 30 días (o dentro de las 5 vidas medias del medicamento en investigación, si es >30 días).
- 15 15. Los participantes que tenían una frecuencia cardíaca en reposo de <65 latidos por minuto o una tensión arterial sistólica de <110 mmHg o >140 mmHg o una tensión arterial diastólica de <70 mmHg o >100 mmHg en la selección y antes de la dosificación. Presentan evidencia de una anomalía clínicamente significativa en el ECG de 12 derivaciones. Los sujetos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad en la visita de selección o el día 1 antes de la dosificación debido a la exclusión 15 por una frecuencia cardíaca en reposo de <70 latidos por minuto pero no de <65 latidos por minuto pueden volver a ser evaluados.
- 20 16. Los participantes con una anatomía oral/bucal aberrante, inflamación o patología que, en opinión del IP, pueda afectar la administración y absorción del fármaco SL.
- 25 17. Los participantes con insuficiencia hepática o que tienen disfunción hepática definida como antecedentes de disfunción hepática y valores de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) mayores a 2 veces lo normal en los últimos 6 meses antes de la administración del fármaco del estudio.
18. Los participantes que habían donado sangre dentro de los 30 días previos a la selección o donación de plasma dentro de los 7 días previos a la selección.
- 30 19. El participante que formó parte del personal del estudio o familiares del personal del estudio.

Duración del estudio: 39-42 días.

Dosificación:

- 35 A las Cohortes 1, 2, 3 y 4 se les administraron dosis de 10 µg, 20 µg (2 películas de 10 µg), 40 µg y 60 µg de películas sublinguales de dexmedetomidina (Fórmula 12) y placebo, respectivamente. A excepción de la primera cohorte de dosis (dosis de 10 µg), cada nivel de dosis posterior se autorizó después de una revisión de seguridad de la cohorte de dosificación anterior. La dosificación se realizó sólo una vez a cada cohorte. La película sublingual de dexmedetomidina (con punto) era diferente del placebo en aspecto.

Criterios de valoración:

- 45 1. Área bajo la curva (AUC0-12, AUC0-24, AUC0-∞) durante 0 a 12 horas y 0 a 24 horas después de la dosificación para la concentración plasmática de dexmedetomidina, la concentración plasmática máxima de dexmedetomidina (C<sub>max</sub>), el tiempo hasta el nivel máximo de concentración de dexmedetomidina (T<sub>max</sub>), la vida media terminal (t<sub>1/2</sub>) de la dexmedetomidina, el volumen de distribución de la dexmedetomidina, y el aclaramiento de la dexmedetomidina (CL).

50 Resultados:

Tabla 33: resume los parámetros farmacocinéticos de la película sublingual de 10 microgramos de dexmedetomidina en voluntarios sanos

Película sublingual de dexmedetomidina de 10 microgramos					
ID del sujeto	C <sub>max</sub> (ng/l)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>último</sub> (h <sup>+</sup> ng/l)	AUC <sub>0-INF</sub> (h <sup>+</sup> ng/l)
1001	37,94	1,5	2,06	179,19	201,32
1002	18,27	1,00	1,17	49,45	58,27
1005	33,28	2,00	1,86	116,63	140,07
1007	35,74	2,00	2,95	142,22	168,59
1009	24,15	3,02	2,70	102,76	147,74
1011	30,87	1,00	2,75	114,35	138,82
1012	24,53	1,50	2,58	98,28	132,11
1016	35,19	2,00	1,24	119,28	129,17

Película sublingual de dexmedetomidina de 10 microgramos					
ID del sujeto	Cmáx (ng/l)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>último</sub> (h*ng/l)	AUC <sub>0-INF</sub> (h*ng/l)
N	8	8	8	8	8
Media	29,996	1,752	2,163	115,271	139,512
SD	6,930	0,659	0,693	37,049	40,525
CV%	23,1	37,6	32,0	32,1	29,0
Min	18,27	1,00	1,17	49,45	58,27
Mediana	32,08	1,75	2,32	115,49	139,45
Max	37,94	3,02	2,95	179,19	201,32
Media geométrica	29,214	1,648	2,051	109,219	132,838
CV% geométrico	25,79	39,08	37,61	38,59	37,6

Tabla 34: resume los parámetros farmacocinéticos de la película sublingual de 20 microgramos de dexmedetomidina en voluntarios sanos

Película sublingual de dexmedetomidina de 20 microgramos					
ID del sujeto	Cmáx (ng/l)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>último</sub> (h*ng/l)	AUC <sub>0-INF</sub> (h*ng/l)
2001	0,00			0,00	0,00
2003	83,08	1,00	2,2	359,59	389,48
2004	65,17	2,00	1,72	259,5	279,49
2007	84,90	1,50	1,60	401,79	416,92
2011	70,76	2,00	1,85	309,75	337,01
2013	85,92	1,00	1,85	307,97	330,48
2016	42,34	3,00	1,97	198,79	225,81
2106	66,75	1,50	1,57	283,34	301,60
N	8	7	7	8	8
Media	62,365	1,714	1,824	265,092	285,099
SD	28,982	0,699	0,221	123,337	129,906
CV%	46,5	40,8	12,1	46,5	45,6
Min	0,00	1,00	1,57	0,00	0,00
Mediana	68,76	1,50	1,85	295,66	316,04
Max	85,92	3,00	2,20	401,79	416,92
Media geométrica		1,601	1,813		
CV% geométrico		41,30	11,95		

5

Tabla 35: resume los parámetros farmacocinéticos de la película sublingual de dexmedetomidina de 40 microgramos en voluntarios sanos

Película sublingual de dexmedetomidina de 40 microgramos					
ID del sujeto	Cmáx (ng/l)	Tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>último</sub> (h*ng/l)	AUC <sub>0-INF</sub> (h*ng/l)
3011	140,25	1,00	1,78	685,15	709,61
3012	78,69	2,00	2,00	427,97	461,18
3013	97,01	1,07	1,76	292,84	310,29
3023	126,60	1,00	1,86	493,89	508,98
3026	135,02	1,50	1,38	482,44	499,41
3032	78,06	2,00	3,38	378,67	439,85
3114	167,99	1,00	2,05	777,66	806,08
3131	123,52	2,02	2,42	600,88	627,60
4001	109,62	1,00	1,82	419,51	446,40
4022	204,03	1,00	1,82	664,47	704,50
4026	123,68	2,00	1,83	507,83	534,00
4130	143,95	2,00	1,97	772,97	798,78
N	12	12	12	12	12
Media	127,368	1,465	2,007	542,024	570,557
SD	35,794	0,495	0,496	157,144	156,810
CV%	28,1	33,8	24,7	29,0	27,5
Min	78,06	1,00	1,38	292,84	310,29
Mediana	125,14	1,28	1,85	500,86	521,49
Max	204,03	2,02	3,38	777,66	806,08
Media geométrica	122,839	1,389	1,961	520,580	550,254
CV% geométrico	28,87	35,22	21,81	30,84	29,15

Tabla 36: Evaluación de la puntuación RASS en las primeras 2 horas - Población farmacodinámica

Parámetros	10 mcg	20 mcg	40 mcg	Placebo
Pacientes evaluables según RASS	8	8	12	14
Número de pacientes que han alcanzado al menos RASS de -1 en cualquier momento durante las primeras 2 horas	2	4	4	3
Número de pacientes que han alcanzado un RASS de -2 en cualquier momento durante las primeras 2 horas	1	0	0	1

- 5 Resultados: Los datos que se muestran en las tablas 33 a 35 reflejan la farmacocinética proporcional a la dosis. Estos datos muestran claramente que los efectos farmacodinámicos duran 4 a 6 horas, lo que es coherente con la ventana de tratamiento óptima. Las concentraciones plasmáticas de dexmedetomidina aumentan rápidamente después de la colocación de la formulación de película y alcanzan exposiciones plasmáticas para producir el efecto farmacodinámico. La vida media de la película sublingual de dexmedetomidina Formulación 12 es comparable a la dexmedetomidina IV.
- 10 La Figura 4 refleja la concentración plasmática media logarítmica de dexmedetomidina en función del tiempo para 10, 20 y 40 mcg de película sublingual de dexmedetomidina (escala semilogarítmica), y demuestra claramente que el 70-80% de las concentraciones medias se alcanzaron antes de 1 hora de la administración de la película de dexmedetomidina. Datos adicionales revelaron que la película delgada sublingual de dexmedetomidina (Formulación 12) era segura y bien tolerada sin efectos adversos graves. Todos los eventos adversos fueron transitorios y leves
- 15 (debajo de grado 2) excepto dolor de cabeza moderado (2 en el grupo de placebo), disminución sistólica/diastólica moderada (1 en placebo) y mareos moderados (2 sujetos en el grupo de 40 µg con cambios ortostáticos). Sólo se observaron somnolencia y mareos en tasas superiores a 1-2 sujetos por grupo, por lo tanto, no hay un efecto sedante claro frente al placebo. El evento adverso observado con más frecuencia fue somnolencia, observada en tasas similares al placebo. Se informaron tasas más bajas de mareos en todos los grupos, y fueron mayores que el placebo sólo para el grupo de 40 µg. El estudio demostró que los cambios cardiovasculares medios no fueron clínicamente significativos y que no se alcanzó la dosis máxima tolerada. Los datos se representan con más detalle en las figuras 5 a 11.
- 20

**Ejemplo 7: Estudio de fase Ib multicéntrico, aleatorizado, bienmascarado, controlado por placebo y de dosis múltiples ascendentes, para determinar la eficacia, la farmacocinética y la seguridad de la película sublingual de dexmedetomidina en la agitación asociada con la esquizofrenia**

- 25 En la primera etapa se realizó una evaluación adaptativa de regímenes de dosis crecientes de 20 µg, 60 µg y 120 µg, con la opción de probar una dosis diferente en caso de que se observara una señal de seguridad o tolerabilidad. En 30 cada cohorte se inscribieron adultos de ambos性s con agitación aguda asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. Los investigadores decidieron repetir la dosis de 20 µg 1 hora después de la administración inicial.

Brazos e intervenciones (Tabla 37)

Brazos	Intervención
Comparador de placebo: Placebo Película sublingual sin fármaco activo; administración única	Fármaco: Película placebo Película de placebo para hidrocloruro de dexmedetomidina
Experimental: 20 microgramos Película sublingual que contiene 20 microgramos de dexmedetomidina; administración única con dosis repetida después de 1 hora	Fármaco: Película sublingual que contiene hidrocloruro de dexmedetomidina Administración: Película sublingual que contiene dexmedetomidina para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia
Experimental: 60 microgramos Película sublingual que contiene 60 microgramos de dexmedetomidina; administración única	Fármaco: Película sublingual que contiene hidrocloruro de dexmedetomidina. Administración: Película sublingual que contiene dexmedetomidina para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia

Brazos	Intervención
Experimental: 120 microgramos 2 películas sublinguales, conteniendo cada una 60 microgramos de dexmedetomidina; administración única de 2 películas	Fármaco: Película sublingual que contiene hidrocloruro de dexmedetomidina. Administración: Película sublingual que contiene dexmedetomidina para el tratamiento de la agitación asociada con la esquizofrenia

Se llevaron a cabo revisiones periódicas enmascaradas de los datos de seguridad de forma continua para revisar a todos los sujetos asignados, dosificados y a medida que los datos estaban disponibles. Se permitió la escalada de dosis a menos que se hiciera evidente un problema de seguridad o tolerabilidad en la revisión periódica de seguridad habitual.

5 A cada sitio se le asignó un pequeño número de cada cohorte de dosis de forma escalonada, aunque enmascarada, de modo que una cohorte determinada se equilibró entre los sitios para tener en cuenta la variabilidad entre sujetos y sitios y entre evaluadores. Los pacientes de un sitio se asignaron a la cohorte de dosis más baja, y los pacientes posteriores se asignaron a dosis crecientes. Esta inscripción adaptativa de escalada secuencial garantiza la seguridad del sujeto; la cohorte de dosis más baja completa la acumulación primero, las cohortes de dosis más altas completan la acumulación al final. Si un sujeto no responde, el investigador podría repetir la dosis de modo que el sujeto reciba una segunda administración (y no más) de la misma dosis aleatoria, probando así la seguridad/eficacia de recibir dos dosis separadas por 1 hora, lo que se aproxima a la dosificación antes de iniciar la siguiente cohorte de nivel de dosis. La acumulación secuencial de sujetos en la cohorte de dosis alta permite una interrupción más rápida de la dosificación, exponiendo sólo a un número mínimo de sujetos, en caso de que se observe una seguridad o tolerabilidad limitante de la dosis. Además, en función de los análisis enmascarados que integran la farmacocinética, la exposición y la seguridad/tolerabilidad de todos los sujetos y dosis, se puede modificar el régimen de dosis (por ejemplo, se puede interrumpir la dosificación repetida o permitirla sólo después de un tiempo transcurrido), o se puede seleccionar una dosis diferente para probar la hipótesis de que un régimen de dosis (normalmente más bajo) se tolera mejor.

20 25 Los sujetos elegibles se asignaron aleatoriamente a recibir una película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) o un placebo. Al comienzo de cada sesión de estudio, el paciente se autoadministró una dosis única de película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) por vía sublingual, después de recibir entrenamiento con una película placebo y bajo la supervisión de un miembro del personal que conocía el protocolo y que no había participado en la evaluación de la seguridad o la eficacia.

30 35 La película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) se mantuvo en la cavidad sublingual hasta que se disolvió. Se evaluó la irritación local en los participantes alrededor del área donde se colocó la película. Se realizaron evaluaciones de eficacia y seguridad periódicamente antes y después de la dosificación. Si la reducción en la concentración plasmática de dexmedetomidina es menor o igual al 40% una hora después de la primera administración, el investigador puede solicitar que se administre una segunda dosis de película sublingual de dexmedetomidina (de la misma dosis aleatoria) y se debe realizar una evaluación adicional de la concentración plasmática de dexmedetomidina 1,5 horas después de la dosis. Si la situación del paciente lo justifica, se puede iniciar el tratamiento estándar, por ejemplo después de que se completen las evaluaciones de 4 horas.

40 45 Etapa 1: En cada cohorte se inscribieron veintisiete (27) nuevos participantes, asignados aleatoriamente 2:1 película sublingual de dexmedetomidina:película placebo, es decir, 18 recibieron película sublingual de dexmedetomidina y 9 recibieron película placebo. Inicialmente se planificaron tres dosis (un total de 81 sujetos). Se puede probar una dosis diferente o adicional según las revisiones de seguridad en curso. Al concluir la Etapa 1, se seleccionarán dos dosis que describan un intervalo seguro y efectivo (Alta y Baja) según una revisión enmascarada de la seguridad clínica general, la tolerabilidad, los efectos adversos y la farmacocinética observados durante la dosificación.

50 55 Etapa 2: Para estimar con mayor precisión el intervalo de tolerabilidad de seguridad y los efectos calmantes observados al exponer a un mayor número de sujetos, se inscriben 120 sujetos adicionales en un diseño secuencial de 3 brazos de grupos paralelos, bienmascarado y controlado por placebo, que prueba cada una de las dos dosis efectivas identificadas o placebo (aleatorizado 1:1:1 Alto : Bajo : placebo, con 40 sujetos por brazo; total de 120 sujetos en la Etapa 2; total del estudio de aproximadamente 201 sujetos).

Los signos vitales y el ECG con tira de ritmo se miden según el cronograma de evaluaciones, antes de cualquier evaluación farmacocinética. Los participantes pueden beber agua según lo deseen 30 minutos después de completar la dosis. Se pueden ofrecer comidas estándar a partir de 1 hora después de la dosificación de la película sublingual de dexmedetomidina. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad continúan hasta la mañana del día 3 (día del alta) y se repetirán nuevamente el día 7 (+2).

55 Se extraerán aproximadamente 4 ml de sangre venosa (para obtener un mínimo de 1,2 ml de plasma) en tubos con K2-EDTA, a intervalos de tiempo establecidos, para la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco del estudio (o placebo). Las muestras de plasma para PK deben recolectarse dentro de los 5 minutos posteriores a la

hora de muestreo programada el día 1. Las muestras de sangre se recolectarán según la Tabla 3-1 del Programa de eventos.

5 Número de sujetos (planificado): Se estima que 201 sujetos (81 en la etapa 1 y 120 en la etapa 2) están inscritos en aproximadamente 12-20 sitios de estudio en los Estados Unidos de América.

Diagnóstico y principales criterios de elegibilidad:

10 Criterios de inclusión:

1. Pacientes masculinos y femeninos entre 18 y 65 años de edad, inclusive.
2. Pacientes que cumplen los criterios del DSM-5 para esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme.
- 15 3. Pacientes que se consideran clínicamente agitados al inicio con una puntuación total de  $\geq 14$  en los 5 ítems (control deficiente de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de cooperación y excitación) que comprenden el componente excitado de la PANSS (PEC).
- 20 4. Pacientes que tengan una puntuación  $\geq 4$  en al menos 1 de los 5 ítems del PEC.
5. Pacientes que lean, comprendan y proporcionen su autorización escrita.
- 25 6. Pacientes que tengan buena salud general antes de participar en el estudio, según lo determinado por una historia clínica detallada, examen físico, ECG de 12 derivaciones con tira de ritmo, perfil de química sanguínea, hematología, análisis de orina y en opinión del investigador principal (IP).
- 30 7. Participantes femeninas, si tienen potencial de concebir y son sexualmente activas, y participantes masculinos, si son sexualmente activos con una pareja con potencial de concebir, que acepten utilizar un método anticonceptivo médicaamente aceptable y eficaz durante todo el estudio y durante una semana después de finalizar el estudio. Los métodos anticonceptivos médicaamente aceptables que pueden utilizar el participante y/o su pareja incluyen la abstinencia, las píldoras o parches anticonceptivos, el diafragma con espermicida, el dispositivo intrauterino (DIU), el preservativo con espuma o espermicida, el óvulo espermicida vaginal, la esterilización quirúrgica y el implante o la inyección de progestina. Los métodos prohibidos incluyen: el método del ritmo, el coito interrumpido, el uso sólo de preservativos, o el diafragma sólo.
- 35

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con agitación causada por intoxicación aguda, incluida la identificación positiva de alcohol mediante alcoholímetro o medicamentos sin receta (con excepción del THC) durante el examen de orina.
- 40 2. Pacientes tratados dentro de las 4 horas previas a la administración del fármaco del estudio con benzodiazepinas, otros hipnóticos o antipsicóticos orales o intramusculares de acción corta.
- 45 3. Tratamiento con bloqueantes noradrenérgicos alfa-1 (terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y prazocina) u otros medicamentos prohibidos.
- 50 4. Pacientes con riesgo significativo de suicidio u homicidio según la evaluación del investigador, o cualquier comportamiento suicida en los últimos 6 meses previos a la selección.
5. Pacientes de sexo femenino que tengan una prueba de embarazo positiva en la selección o que estén amamantando.
- 55 6. Pacientes con hidrocefalia, trastorno convulsivo o antecedentes de traumatismo craneoencefálico significativo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, sangrado subaracnoideo, tumor cerebral, encefalopatía, meningitis, enfermedad de Parkinson o hallazgos neurológicos focales.
- 60 7. Antecedentes de síncope u otros ataques sincopales, evidencia actual de hipovolemia, hipotensión ortostática, una frecuencia cardíaca de detección de  $< 55$  latidos por minuto o tensión arterial sistólica  $< 110$  mmHg o tensión arterial diastólica  $< 70$  mmHg.
- 65 8. Pacientes con anomalías de laboratorio o de ECG consideradas clínicamente significativas por el investigador o la persona designada calificada [bloqueo cardíaco avanzado (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o superior sin marcapasos), diagnóstico de síndrome del seno enfermo] que tendrían implicaciones clínicas para la participación del paciente en el estudio.

9. Pacientes con enfermedades médicas graves o inestables. Estas incluyen enfermedades hepáticas (insuficiencia hepática moderada o grave), renales, gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares (incluidas cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva), endocrinológicas o hematológicas.

5 10. Pacientes que hayan recibido un medicamento en investigación dentro de los 30 días anteriores al episodio de agitación actual.

10 11. Pacientes que no pueden utilizar la película sublingual o que el investigador considera, por cualquier motivo, que no son candidatos adecuados para recibir dexmedetomidina; por ejemplo pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la dexmedetomidina.

Producto de prueba, dosis y modo de administración:

15 15 La película sublingual de dexmedetomidina (Fórmula 12) está probada en una formulación de película de dosis sólida pequeña, de aproximadamente 193,6 mm<sup>2</sup> de área y 0,7 mm de grosor, diseñada para disolverse completamente en el espacio SL en 2-3 minutos.

20 20 Terapia de referencia, dosis y modo de administración:

Películas placebo correspondientes que se deben tomar por vía sublingual como se describe anteriormente.

25 Duración del tratamiento: 1 día

25 25 Criterios de evaluación

Evaluación de la eficacia: evaluación de los efectos de los fármacos sobre la agitación aguda realizada mediante la Escala de Síndrome Positivo y Negativo - Componente Excitado (PEC). La PEC comprende 5 ítems asociados con la agitación: control deficiente de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de cooperación, y excitación; cada uno de ellos puntuado entre 1 (mínimo) y 7 (máximo). La PEC, la suma de estas 5 subescalas, oscila de 5 a 35.

30 35 35 La agitación y la sedación en general se evaluarán con la Escala de Evaluación de Agitación y Calma (ACES), en la que 1 indica agitación marcada; 2 - agitación moderada; 3 - agitación leve; 4 - comportamiento normal; 5 - calma leve; 6 - calma moderada; 7 - calma obvia; 8 - sueño profundo; y 9 - no se puede despertar. El cambio en la agitación en respuesta al tratamiento también se medirá con la escala de Impresión Clínica Global - Mejoría (CGI-I). Las puntuaciones de la CGI-I oscilan de 1 a 7: 0 = no evaluado (falta), 1 = tremadamente mejorado, 2 = muy mejorado, 3 = mínimamente mejorado, 4 = sin cambios, 5 = mínimamente peor, 6 = mucho peor, 7 = tremadamente peor.

40 45 45 Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad: se registran los eventos adversos (AE), las pruebas de laboratorio clínico, el ECG con tira de ritmo, y los signos vitales para evaluar la tolerabilidad. Se registran todos los eventos adversos observados y los que se informan voluntariamente. Los investigadores califican la relación de los eventos adversos con los fármacos del estudio como no relacionados, poco probables o remotamente relacionados, posiblemente relacionados, probablemente relacionados, o definitivamente relacionados. Los signos vitales, incluida la tensión arterial sistólica (PAS), la tensión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca, se miden antes de las muestras de sangre para la farmacocinética. Se inspecciona el lugar de aplicación de la preparación SL (mucosa bucal) para detectar cualquier signo de irritación local.

Evaluaciones adicionales:

- 50 - Datos demográficos
- Historial médico
- Medicación previa y concomitante
- 55 - Examen físico
- Embarazo

60 65 65 Análisis de eficacia: El criterio principal de valoración de eficacia para la Etapa 1 es la relación de sujetos con cada dosis que logran una reducción del 40% en la PEC a las 2 horas. El criterio principal de valoración de eficacia para la Etapa 2 es el cambio absoluto con respecto al valor inicial en la puntuación total de la PEC a las 2 horas.

Determinación del tamaño de la muestra: El estudio no tiene la potencia necesaria para detectar diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de eficacia. Sin embargo, cohortes de hasta 27 sujetos (relación 2:1

de película sublingual de dexmedetomidina : placebo) son suficientes para caracterizar la seguridad, la tolerabilidad y el perfil farmacocinético en la Etapa 1. En la Etapa 2, se inscriben cohortes de 40 sujetos (40 con dosis alta de película sublingual de dexmedetomidina, 40 con dosis baja de película sublingual de dexmedetomidina, 40 con placebo).

## 5 RESULTADOS DE LA ETAPA 1

Tabla 38 - Estadísticas resumidas de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos

Cohorte	Dosis (ug)	Redosis	Estadística	Tmáx (h)	Cmáx (ng/l)	t1/2 (h)	AUCÚltimo (h*ng/l)	AUCINF_obs (h*ng/l)
1	20	No	N	10	10	9	10	9
			Media	1,895	39,898	3.31 3	171,639	246,444
			SD	0,813	15,019	1.02 1	57,654	63,994
			CV%	42,9	37,6	30,8	33,6	26,0
			Min	1,00	14,07	2,12	57,43	145,57
			am					
			Mediana	1,74	37,02	3,17	180,09	241,74
			Max	4,02	69,05	5,36	264,45	332,10
			Media geométrica	1,778	37,157	3.18 3	160,056	238,688
			CV% geométrico	36,99	43,89	30,5 1	45,41	27,86
1	20	Sí	N	8	8	7	8	7
			Media	2,935	96,589	2,94 6	586,103	499,866
			SD	2,077	36,954	0,85	556,166	226,187
			CV%	70,8	38,3	29,1	94,9	45,2
			Min	1,83	49,87	1,81	230,06	294,47
			Mediana	2,31	104,54	3,01	444,23	520,36
			Max	8,03	138,69	4,02	1912,52	939,05
			Media geométrica	2,578	89,711	2,833	453,552	461,828
			CV% geométrico	50,30	44,50	31,46	78,77	44,05
2	60	No	N	18	18	17	18	17
			Media	1,528	139,589	2,861	681,542	792,552
			SD	0,689	47,223	1,381	482,593	525,000
			CV%	45,1	33,8	48,3	70,8	66,2
			Min	0,98	73,42	1,48	265,85	293,67
			Mediana	1,50	131,78	2,36	503,20	616,68
			Max	3,95	253,14	6,98	2072,02	2195,38
			Media geométrica	1,429	132,558	2,640	576,084	673,986
			CV% geométrico	36,00	33,88	40,27	60,19	60,92

10 Tabla 39 - Estadísticas individuales y resumidas de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de la dexmedetomidina en plasma

Cohorte	Dosis (ug)	Redosis	ID del sujeto	Tmax (h)	Cmax (ng/l)	t1/2 (h)	AUCÚltimo (h*ng/l)	AUCINF_obs (h*ng/l)
1	20	No	01-001	1,50	35,54	4,10	224,01	326,88
			01-002	1,50	38,55	3,68	182,58	241,74
			01-010	1,00	59,82	2,12	104,40	145,57
			01-026	4,02	14,07		57,43	
			07-015	1,53	33,41	5,36	177,60	299,81
			07-030	2,00	34,31	2,29	176,11	203,81
			10-027	2,00	35,38	3,64	184,37	255,41
			23-016	1,48	69,05	2,95	264,45	332,10
			23-018	1,97	40,37	3,17	154,62	186,40
			23-020	1,95	38,49	2,51	190,81	226,26
1	20	Sí	N	10	10	9	10	9
			Media	1,895	39,898	3.31 3	171,639	246,444
			SD	0,813	15,019	1.02 1	57,654	63,994
			CV%	42,9	37,6	30,8	33,6	26,0
			Min	1,00	14,07	2,12	57,43	145,57
			Mediana	1,74	37,02	3,17	180,09	241,74
			Max	4,02	69,05	5,36	264,45	332,10

Cohorte	Dosis (ug)	Redosis	ID del sujeto	Tmax (h)	Cmax (ng/l)	tl/2 (h)	AUCúltimo (h*ng/l)	AUCINF_obs (h*ng/l)
			Media geométrica	1,778	37,157	3.18 3	160,056	238,688
			CV% geométrico	36,99	43,89	30,5 1	45,41	27,86
1	20	Sí	01-009	2,00	130,44	3,94	662,46	939,05
			01-013	2,00	122,23	2,73	486,82	563,33
			05-007	2,50	49,87	4,02	230,06	334,28
			05-008	2,12	66,64	2,00	272,47	304,52
			05-021	2,50	86,86	3,10	410,74	543,04
			05-023	2,50	52,29	3,01	236,04	294,47
			05-024	8,03	138,69		1912,52	
			07-028	1,83	125,70	1,81	477,73	520,36
			N	8	8	7	8	7
			Media	2,935	96,589	2,94 6	586,103	499,866
			SD	2,077	36,954	0,85 7	556,166	226,187
			CV%	70,8	38,3	29,1	94,9	45,2
			Min	1,83	49,87	1,81	230,06	294,47
			Mediana	2,31	104,54	3,01	444,23	520,36
			Max	8,03	138,69	4,02	1912,52	939,05
			Media geométrica	2,578	89,711	2.83 3	453,552	461,828
			CV% geométrico	50,30	44,50	31.4 6	78,77	44,05
2	60	No	01-044	1,00	93,67	3,10	442,23	558,81
			01-047	1,00	73,42	2,23	265,85	293,67
			01-055	1,50	113,35	2,87	474,46	562,60
			01-056	1,50	154,79	1,48	413,53	428,64
			03-036	1,55	83,52	1,62	347,11	369,07
			05-050	1,00	121,52	1,86	352,24	377,98
			05-052	1,45	105,84	2,36	330,30	369,14
			06-033	1,45	253,14	2,27	737,87	834,44
			06-034	1,53	206,42	2,35	887,27	1007,71
			06-041	2,07	144,27	6,98	1714,29	1882,10
			06-043	1,02	186,40	2,53	748,96	877,63
			07-048	0,98	201,12	2,91	874,85	1064,08
			08-046	2,00	93,22		346,61	
			09-042	3,95	146,17	5,43	2072,02	2195,38
			10-032	1,50	136,25	3,40	650,22	807,14
			10-035	1,50	127,27	2,78	519,54	616,68
			10-039	1,00	144,93	2,27	603,55	691,00
			10-045	1,50	127,30	2,19	486,85	537,29
			N	18	18	17	18	17
			Media	1,528	139,58 9	2,86 1	681,542	792,552
			SD	0,689	47,223	1,38 1	482,593	525,000
			CV%	45,1	33,8	48,3	70,8	66,2
			Min	0,98	73,42	1,48	265,85	293,67
			Mediana	1,50	131,78	2,36	503,20	616,68
			Max	3,95	253,14	6,98	2072,02	2195,38
			Media geométrica	1,429	132,55 8	2.64 0	576,084	673,986
			CV% geométrico	36,00	33,88	40.2 7	60,19	60,92

Las Tablas 38 y 39 y las Figuras 17 y 18 ilustran que la mediana de Tmax oscila de 1,5 - 2,3 horas para diferentes niveles de dosis. Además, la exposición aumenta de manera proporcional con el aumento de la dosis de 20 a 60 mcg. La redosificación de 20 mcg después de 1 hora en la Cohorte 1 provocó un aumento de 2,5 veces en la media geométrica de Cmax y en la AUC.

Las Figuras 19 y 20 muestran que en la Cohorte 3, una dosis de 120 mcg produjo una disminución significativa en la puntuación PEC, en comparación con el grupo de placebo agrupado. Cabe destacar que la disminución en la puntuación PEC en la dosis de 120 mcg se diferencia de la del grupo de placebo agrupado a las 0,5 horas, y se mantiene durante todo el transcurso de la medida (6 h).

**Ejemplo 8: Estudio clínico de la eficacia (sedación y antiagitación), farmacocinética y seguridad de la dexmedetomidina infundida por vía intravenosa en sujetos que padecen esquizofrenia**

5 Un objetivo clave del estudio fue determinar la dosis intravenosa (IV) óptima de hidrocloruro de dexmedetomidina en la población diana en términos de eficacia y seguridad para lograr una sedación excitante (RASS de -1) que se puede revertir mediante estimulación verbal. Cuando se logró este objetivo en cada participante, se interrumpió la infusión IV de hidrocloruro de dexmedetomidina. Otro objetivo clave del estudio fue determinar la reducción en el nivel de agitación, determinado por su puntuación PEC, en las dosis para lograr una RASS de -1.

10 Además, los siguientes objetivos secundarios fueron:

Determinar cuán rápido se puede administrar el medicamento hasta la dosis total necesaria para alcanzar RASS -1.

15 Determinar cuánto tiempo persiste el efecto calmante después de suspender la administración del fármaco en estudio.

Determinar si se produce algún efecto adverso sobre la tensión arterial, la frecuencia cardíaca o el impulso respiratorio antes o al mismo tiempo que se alcanza el objetivo principal. Las reglas de detención para la tensión arterial y la frecuencia cardíaca que indican un evento clínicamente significativo son:

20 caída de la tensión arterial sistólica < 90 mmHg.

caída de la tensión arterial diastólica < 60 mmHg

25 caída por debajo de 50 pulsaciones por minuto

30 Los participantes recibieron su formulario de autorización escrita antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Todos los participantes se evaluaron para los criterios de inclusión y exclusión. Los participantes se admitieron en el sitio en el momento de la evaluación (día -1), el día antes de la infusión. Las evaluaciones iniciales se

35 realizaron el día -1, así como el día de la infusión (día 1). Los participantes se prepararon para la infusión el día 1, se les infundió durante hasta 3 horas, y se monitorizaron para determinar la resolución de la sedación y cualquier disminución en la tensión arterial o la frecuencia cardíaca que cumpliera los criterios de interrupción. Los participantes no fueron dados de alta de la unidad de investigación hasta tres horas después de la resolución de cualquier reducción en el nivel de excitación (por ejemplo, RASS -1) y/o la resolución de cualquier disminución en la tensión arterial o la

40 frecuencia cardíaca que cumpliera los criterios de interrupción. El investigador principal tenía la discreción de mantener al participante toda la noche en el sitio la noche del día 1 para una monitorización ampliada y después darle el alta a su casa el día 2 si el investigador principal o la persona designada determinaba que el participante había regresado a su estado inicial.

45 La población del estudio incluyó 14 participantes, 10 activos y 4 placebo. Los pacientes 5, 7, 8 y 9 recibieron placebo. Los pacientes 1, 2, 3, 4, 11, 12, 14, 16, 17, 18 recibieron una infusión intravenosa de hidrocloruro de dexmedetomidina, comenzando a una velocidad de 0,2 mcg/kg/h y aumentando a 0,1 mcg/kg/h cada 30 minutos hasta que se alcanzaron los criterios de interrupción hasta una duración máxima de 3 horas. Los participantes asignados aleatoriamente a placebo recibieron una infusión intravenosa equivalente de disolución de placebo.

Tabla 40: Tratamientos del estudio

Tratamiento	Formulación	Frecuencia
Hidrocloruro de dexmedetomidina	Precedex®	Infusión continua, incrementar cada 30 minutos
Placebo	Disolución salina normal	Infusión continua

50 Una vez que el participante se encontraba somnoliento (RASS -1), se interrumpía la infusión. La dosis total máxima administrada fue 1,6 mcg/kg/h, cuando se alcanzaba el nivel deseado de sedación o se producía la disminución máxima permitida de la tensión arterial sistólica o diastólica o de la frecuencia cardíaca.

55 El personal del centro monitorizó continuamente a los participantes durante el estudio, lo que incluyó el control de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Se tomaron electrocardiogramas intermitentes desde el inicio de la infusión hasta la resolución de la sedación y/o cualquier efecto adverso sobre la tensión arterial o la frecuencia cardíaca.

60 Siempre que se cumplieron los criterios de interrupción anteriores, el centro detuvo la infusión y continuó monitorizando los signos vitales del participante cada 15 minutos hasta que el participante haya alcanzado sus parámetros basales o, a criterio del investigador principal, haya alcanzado un nivel estable y aceptable de tensión arterial y frecuencia cardíaca. El retorno a los parámetros basales se define como una caída de la tensión arterial dentro de los 15 mm de

Hg de la lectura basal antes de la administración del fármaco o una caída de la frecuencia cardíaca dentro de los 10 latidos por minuto de la lectura basal antes de la administración del fármaco.

5 En caso de que el investigador considere que la caída de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca es clínicamente significativa, se podrían administrar medicamentos terapéuticos adecuados, además de interrumpir la infusión de hidrocloruro de dexmedetomidina, según el criterio del investigador.

10 Los eventos adversos (EA), incluidos los eventos adversos graves (EAG), se evaluaron, registraron e informaron según las pautas de la FDA. En caso de que se produjera algún EAG, el estudio se detendría hasta que se determinara la causa del mismo.

Evaluación de eficacia:

15 (1) Escala de agitación y sedación de Richmond (RASS): el criterio de valoración deseado era la rapidez con la que se podía alcanzar la somnolencia (RASS -1) sin provocar cambios en la frecuencia cardíaca o la tensión arterial mayores que los especificados por el protocolo. El estudio también monitorizó el tiempo que el participante permaneció en ese nivel de sedación; la sedación se consideró resuelta cuando el participante estaba despierto y respondía espontáneamente.

20 (2) PANSS: Cambio respecto del valor inicial para pacientes levemente agitados

(3) Impresión Clínica Global de Mejoría (CGI-I) (Instituto Nacional de Salud Mental 1976) que oscila de 1 (tremendamente mejorada) a 7 (tremendamente peor) en comparación con el valor inicial. Se calificó a cada participante, en función de la gravedad de la agitación, a los 15 y 30 minutos de cada infusión de dosis, al final del tratamiento y en el momento en que el participante volvió al valor inicial (en términos de nivel de excitación). La CGI-I se centró en la gravedad de la agitación en lugar de en la gravedad de la enfermedad.

(4) Después de interrumpirse la infusión, el investigador principal o la persona designada evaluaron la idoneidad de los participantes para el alta, como lo demostró el retorno a su nivel inicial de alerta y conciencia sin deterioro del equilibrio, la marcha y el tiempo de reacción, según lo determinado por el investigador principal o la persona designada.

RESULTADOS

35 (A) Estudio de eficacia

RASS (Escala de agitación y sedación de Richmond)

40 Nueve de cada 10 pacientes en el grupo de tratamiento (sujetos 1 a 3, 11, 12, 14 y 16 a 18) alcanzaron una puntuación RASS de al menos -1, mientras que ningún paciente en el grupo de placebo (sujetos 5 y 7 a 9) experimentó una sedación significativa (véase la Figura 12 y Tabla 41).

45 Tabla 41: Representa la puntuación RASS de pacientes con esquizofrenia que recibieron infusión de hidrocloruro de dexmedetomidina y disolución salina normal.

Infusión (minutos)	Valores de RASS después del inicio de la infusión														
	Paciente N°														
	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	14	16	17	18	
T	T	T	T	P	P	P	P	T	T	T	T	T	T	T	
0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
15	-2														-1
30		0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
45			0												-1
60		0	-1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
75		-1							-1		-1	-1			
90				0	1	0	0	1		0					
105															
120				0	0	0	0	1		-1					
135				0											
150					0	0	0	1							
165															
180						0	0	0	1						

T - brazo de tratamiento; P - brazo de placebo

PEC (componente de excitación de la PANSS)

5 En 9 de cada 10 pacientes del grupo de tratamiento (sujetos 1 a 4, 11, 12, 14, 16 y 17) la agitación se redujo al mínimo (medida mediante una puntuación PEC de 7 o inferior) (véase la Tabla 42 y la Figura 13).

Tabla 42: Representa los datos de PEC de pacientes con esquizofrenia que recibieron infusión de dexmedetomidina y disolución salina normal.

Tiempo (min)	Valores de PEC después del inicio de la infusión																	
	Paciente N°																	
	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	14	16	17	18				
Tiempo (min)	T	T	T	T	P	P	P	P	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
0	9	16	12	9	11	12	9	13	13	13	10	10	10	10				
15	5	13	12	9	10	12	9	13	13	13	9	9	9	8				
30		12	10	8	9	9	8	12	11	13	6	6	7					
45		11	7	8	9	8	8	12	9	10	6	6	5					
60		9	6	7	8	8	8	13	9	10	5	7						
75		7		7	8	8	7	11	7	8	5	5						
90				7	7	9	7	11		6								
105				7	8	8	7	10		5								
120				7	8	8	7	10										
135				7	8	7	7	9										
150					8	7	7	9										
165					8	8	7	9										
180					8	8	7	10										

T - brazo de tratamiento; P - brazo de placebo

10 (B) Estudio farmacocinético: (estudio PK)

15 También se midió el nivel de dexmedetomidina en el plasma de los pacientes durante el tiempo de infusión. Los resultados se tabulan en la Tabla 43. Las concentraciones máximas de dexmedetomidina en pacientes esquizofrénicos ( $C_{max}$ ) oscilaron de aproximadamente 22,45 pg/ml a aproximadamente 406,3 pg/ml. El tiempo para alcanzar la  $C_{max}$  osciló de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 105 minutos. La velocidad de infusión media es 0,36 mcg/kg/h, oscilando la velocidad máxima de aproximadamente 0,2 mcg/kg/h a aproximadamente 0,6 mcg/kg/h (véanse las Figuras 14, 15 y 16).

Tabla 43: representa las concentraciones plasmáticas (pg/ml) de pacientes con esquizofrenia en diferentes momentos durante la infusión de hidrocloruro de dexmedetomidina y disolución salina normal.

Tiempo (minutos)	Concentración a nivel plasmático (picogramos/ml)									
	1 T	2 T	3 T	4 T	5 P	6 P	7 P	8 P	9 P	10 T
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	22.45	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	41.01	BLQ
30	14.72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	62.91	44.87
45		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	124.07	50.51
60		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	150.47	108.6
75		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		158.24
90		44.3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		237.35
105			BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		267.3
120				BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		
135					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		
150						BLQ	BLQ	BLQ		
165							BLQ	BLQ		
180								BLQ		
Duración total de la infusión (minutos)	13	75	60	149	180	180	180	178	66	103
*BLQ por debajo del límite de cuantificación										
T- Tratamiento; P- Placebo										

- Discusión: La administración de hidrocloruro de dexmedetomidina por vía intravenosa produjo una reducción  $\geq$  50% en la puntuación PEC en un total de 7 de 10 sujetos, y un sujeto (Paciente 1) respondió a una Cmax de 22 pg/ml. 5 de 10 sujetos (Pacientes 1, 2, 3, 16 y 17) mostraron una reducción del 40% en la puntuación PEC a una Cmax de  $\leq$  72 pg/ml. Las buenas tasas de respuesta a estos niveles de exposición plasmática indican que la 5 administración sublingual de hidrocloruro de dexmedetomidina a niveles de exposición a Cmax similares o superiores logrará buenos efectos antiagitación. Como se demuestra en el Ejemplo 6 anterior, el hidrocloruro de dexmedetomidina sublingual administrado a voluntarios sanos produjo buenos niveles de exposición plasmática en dosis de 10, 20 y 40 microgramos, lo que indica que tales dosis serían adecuadas para obtener buenos efectos 10 antiagitación (por ejemplo, medidos por una reducción en la puntuación PEC) en sujetos agitados, incluidos sujetos con esquizofrenia, sin producir también efectos perjudiciales clínicamente significativos sobre la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca.

## REIVINDICACIONES

1. Una película oromucosa autoportante y soluble para administración oral, que comprende:
  - 5 (i) dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
  - (ii) un primer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons;
  - 10 (iii) un segundo polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 140.000 daltons;
  - (iv) un tercer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 370.000 daltons; y
  - 15 (v) un polímero de óxido de polietileno soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons;

20 en la que: dicho primer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 40.000 daltons está presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película; dicho segundo polímero de hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 140.000 daltons está presente en aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p del peso total de la película; y dicho tercer polímero de hidroxipropilcelulosa soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 370.000 daltons está presente en aproximadamente 20% a aproximadamente 40% p/p del peso total de la película; dicho polímero de óxido de polietileno soluble en agua que tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 daltons está presente en aproximadamente 50% a aproximadamente 60% p/p del peso total de la película.
- 30 2. La película según la reivindicación 1, en la que los únicos polímeros presentes en la película son hidroxipropilcelulosa soluble en agua y polímeros de óxido de polietileno solubles en agua.
- 35 3. La película según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que los polímeros en (ii), (iii), (iv) y (v) forman juntos un sustrato de película de una sola capa.
- 40 4. La película según la reivindicación 3, en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una superficie de dicho sustrato de película de una sola capa o dentro del sustrato de película.
- 45 5. La película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es hidrocloruro de dexmedetomidina, y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 microgramos a aproximadamente 200 microgramos.
- 60 6. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la película tiene un grosor de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros.
- 65 7. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la película cubre un área (anchura x longitud) de aproximadamente 100 mm<sup>2</sup> a aproximadamente 300 mm<sup>2</sup>.
- 50 8. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la película tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 60 segundos a aproximadamente 180 segundos.
- 55 9. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la película es completamente soluble en el fluido de la mucosa oral en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos.
- 60 10. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la película tiene una fuerza de mucoadhesión de aproximadamente 1000 g a aproximadamente 2000 g.
- 65 11. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad de aproximadamente 10 microgramos, aproximadamente 20 microgramos, aproximadamente 40 microgramos, aproximadamente 60 microgramos, aproximadamente 90 microgramos, o aproximadamente 120 microgramos.
12. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la dosis diaria total de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es aproximadamente 120 microgramos, o aproximadamente 180 microgramos.

13. La película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma cubre una porción de la superficie de dicho sustrato de película en más de una ubicación de superficie aislada.

5 14. La película de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un método de tratamiento de la agitación en un sujeto, en la que el método comprende administrar por vía oral al sujeto agitado una película de según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

10 15. La película para uso según la reivindicación 14, en la que la película se administra por vía sublingual o bucal.

16. La película para uso según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en la que el paciente padece cualquiera de los siguientes trastornos/afecciones:

15 (i) Agitación asociada con afecciones neurodegenerativas seleccionadas del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (DFT), demencia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), trastorno de estrés postraumático, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, deterioro cognitivo vascular, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, atrofia multisistémica, y parálisis supranuclear progresiva; demencia senil de tipo Alzheimer (SDAT)

20 (ii) Agitación asociada con afecciones neuropsiquiátricas seleccionadas del grupo que consiste en: esquizofrenia, trastorno bipolar, manía bipolar, delirio, y depresión, incluyendo demencia o trastornos del estado de ánimo en sujetos con depresión mayor (por ejemplo, depresión mayor relacionada con el estrés);

25 (iii) Agitación asociada a otras afecciones tales como procedimientos OPD/IPD (por ejemplo, resonancia magnética, tomografía computarizada o CAT, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, exodoncia y otros procedimientos dentales);

30 (iv) Agitación asociada con el alcohol, trastorno por consumo de opioides, abstinencia de opioides y abstinencia por abuso de sustancias;

35 (v) Delirio;

(vi) Lesión cerebral traumática (LCT), incluidos sujetos con LCT y trastorno por consumo de alcohol o sustancias (ASUD);

35 (vii) Trastorno de estrés postraumático (TEPT), incluidos los sujetos con TEPT que presentan trastorno por consumo de alcohol o sustancias (ASUD); o

40 (viii) Discinesia tardía.

FIG. 1 :muestra una vista en sección transversal (lateral) y vista de área (superior) de una película de matriz monolítica

Vista en sección transversal



Vista de área

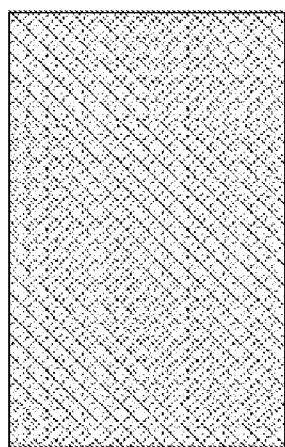


FIG. 2 :muestra una vista en sección transversal (lateral) y vista de área (superior) de una película de matriz microdepositada

Vista en sección transversal



Vista de área

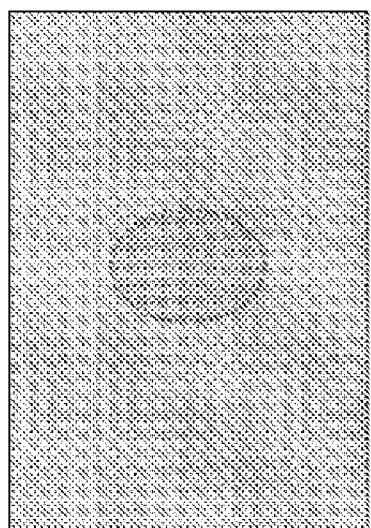


FIG. 3: Difusión de dexmedetomidina en formulaciones 1 a 7 y formulación 11 y Precedex® a través de la membrana de cultivo celular oral

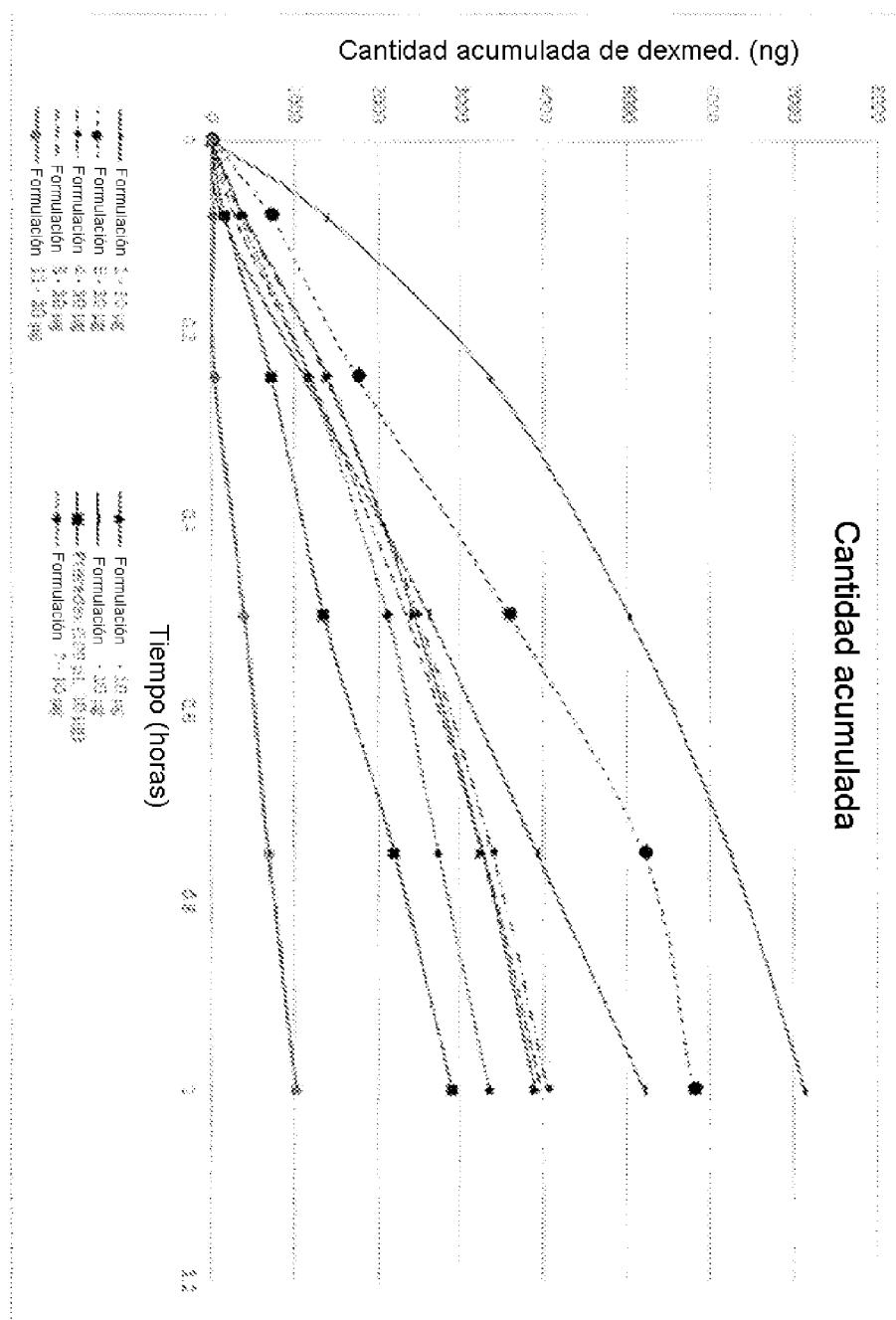
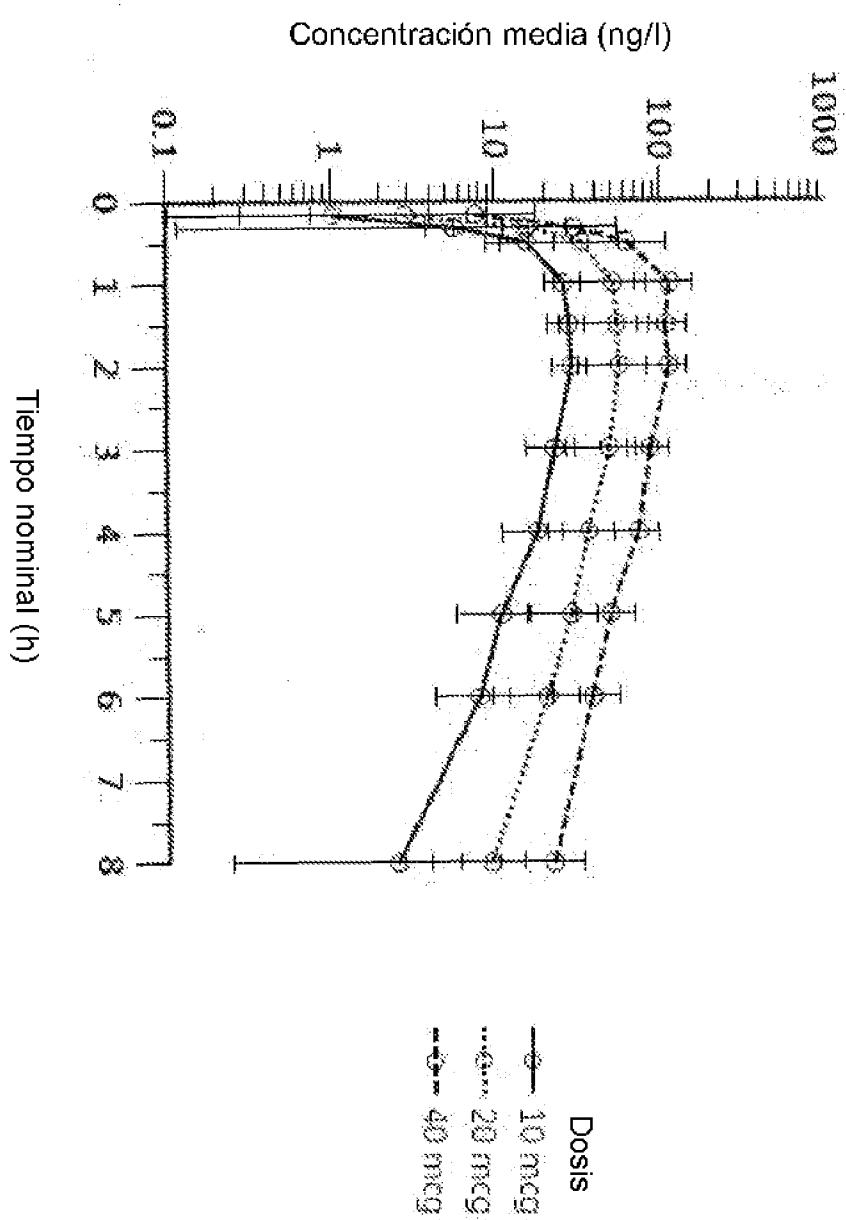


FIG. 4: Condensación logarítmica plasmática de dexmedetomidina media en función del tiempo para niveles de dosis 10, 20 y 40 mcg Dexmedetomidina  
Película sublingual - Escala semilogarítmica



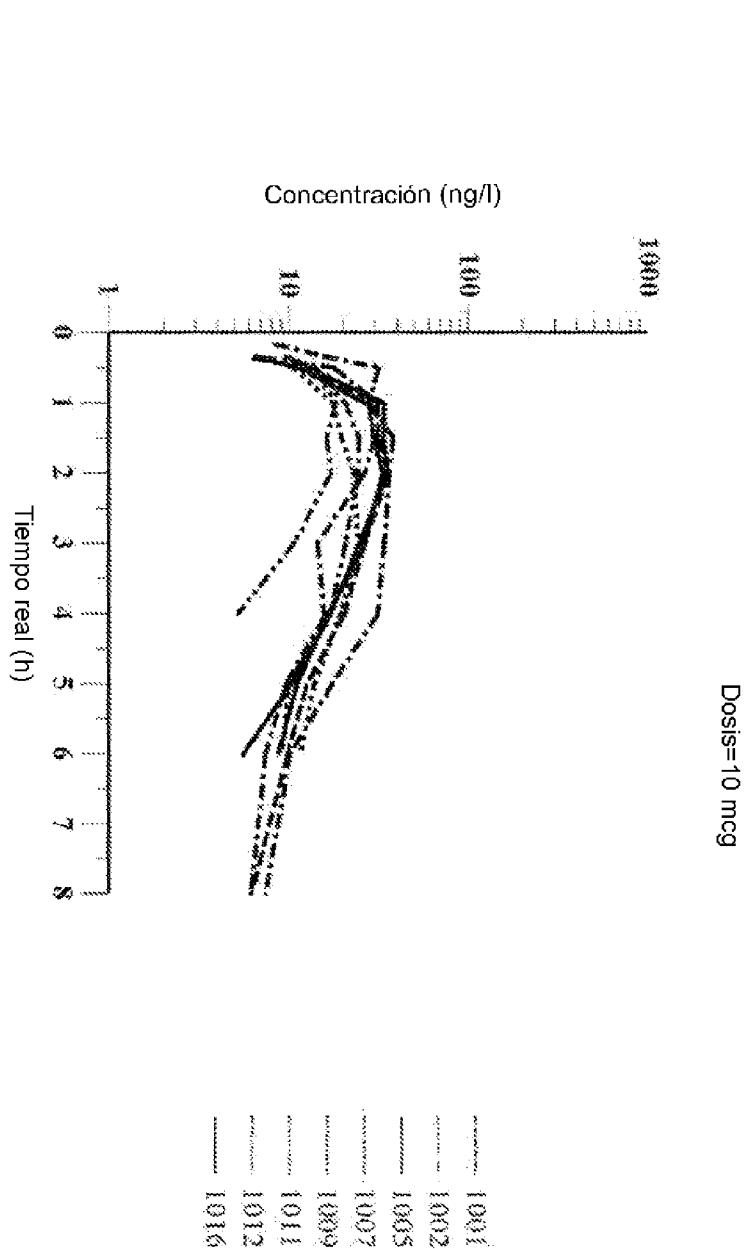


FIG. 5A: Perfiles de concentración de dexametomidina individual frente a tiempo para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexametomidina (10 mcg) Escala semilogarítmica

FIG. 5B: Perfiles de concentración de demedetomidina individual frente a tiempo para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (20 mcg) Escala semi-logarítmica

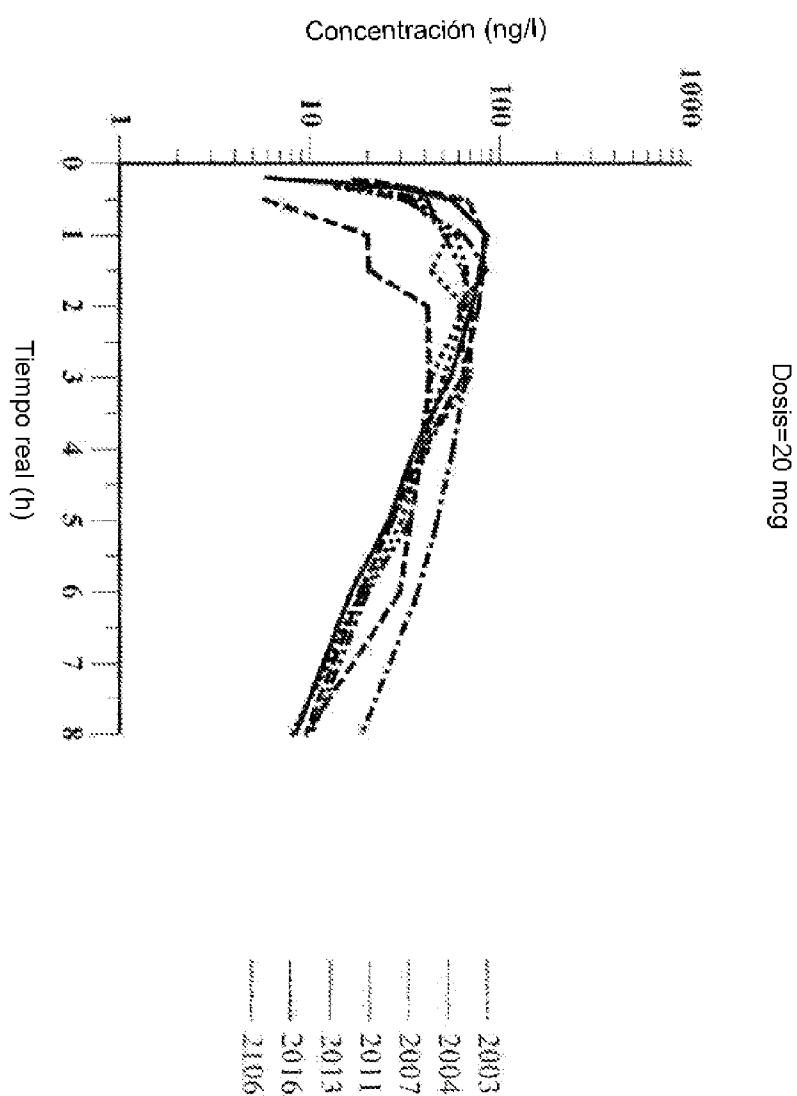


FIG. 5C: Perfiles de concentración de demedetomidina individual frente a tiempo para todos los sujetos por dosis después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (40 mcg) Escala semi-logarítmica

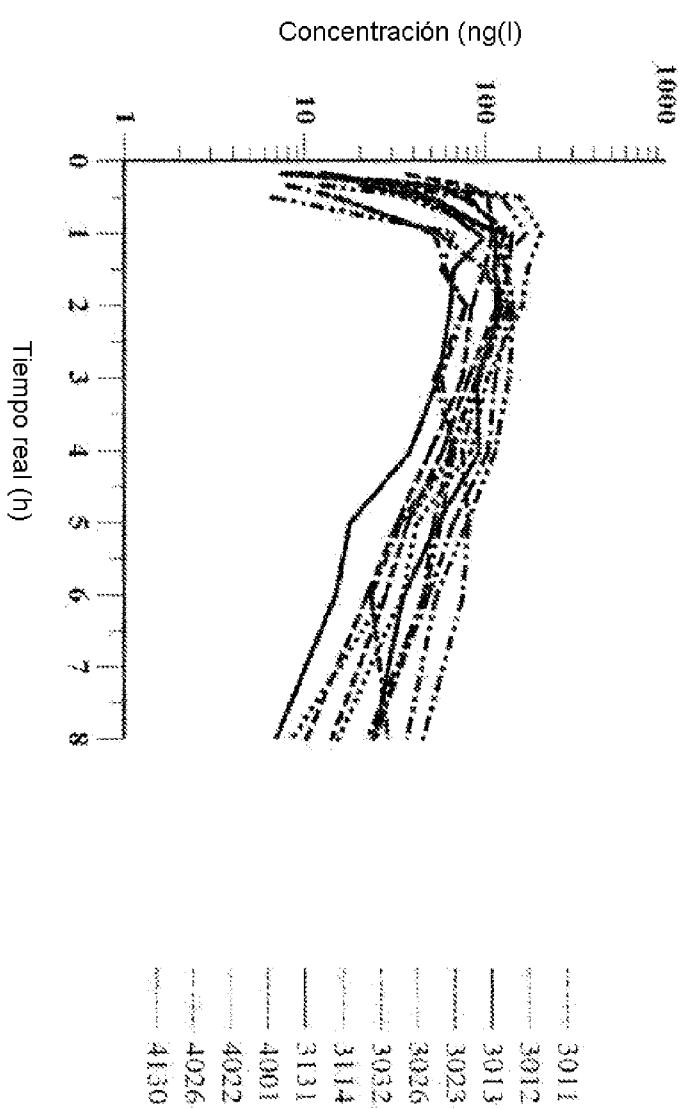


FIG. 6. Puntuación VAS/S media frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (10, 20, 40, mg) y placebo

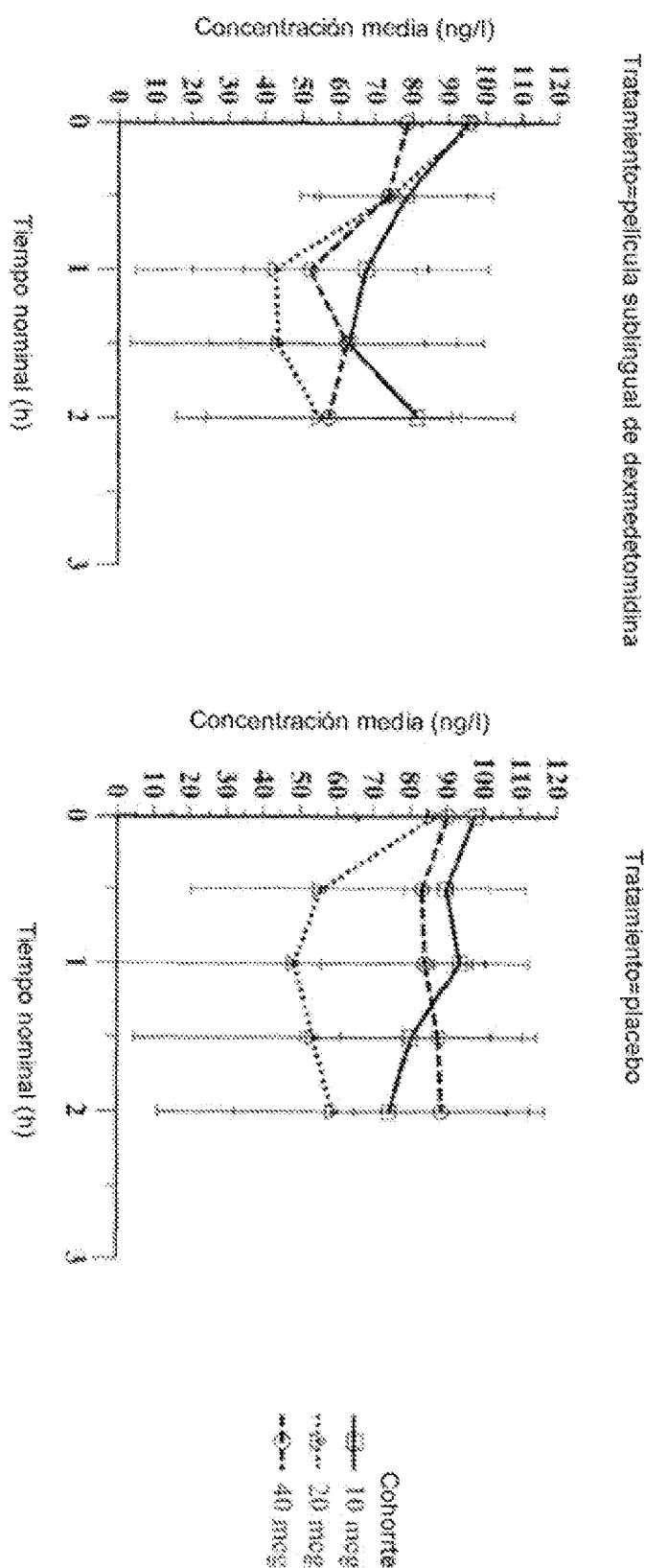


FIG. 7: PA sistólica de pie frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina (10, 20, 40, mcg) y placebo

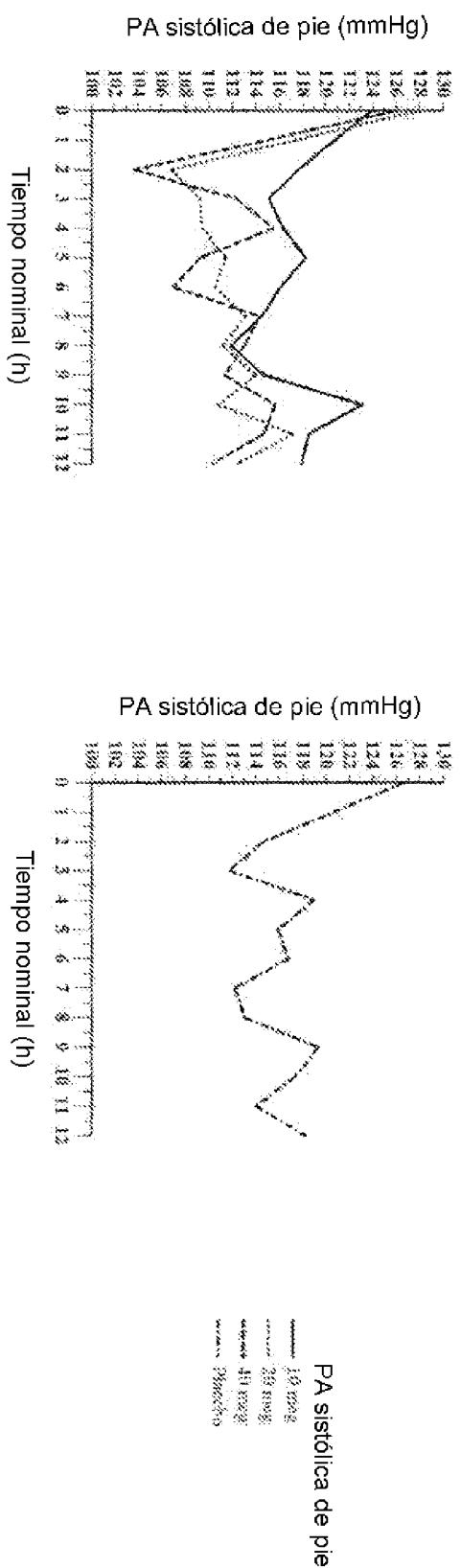
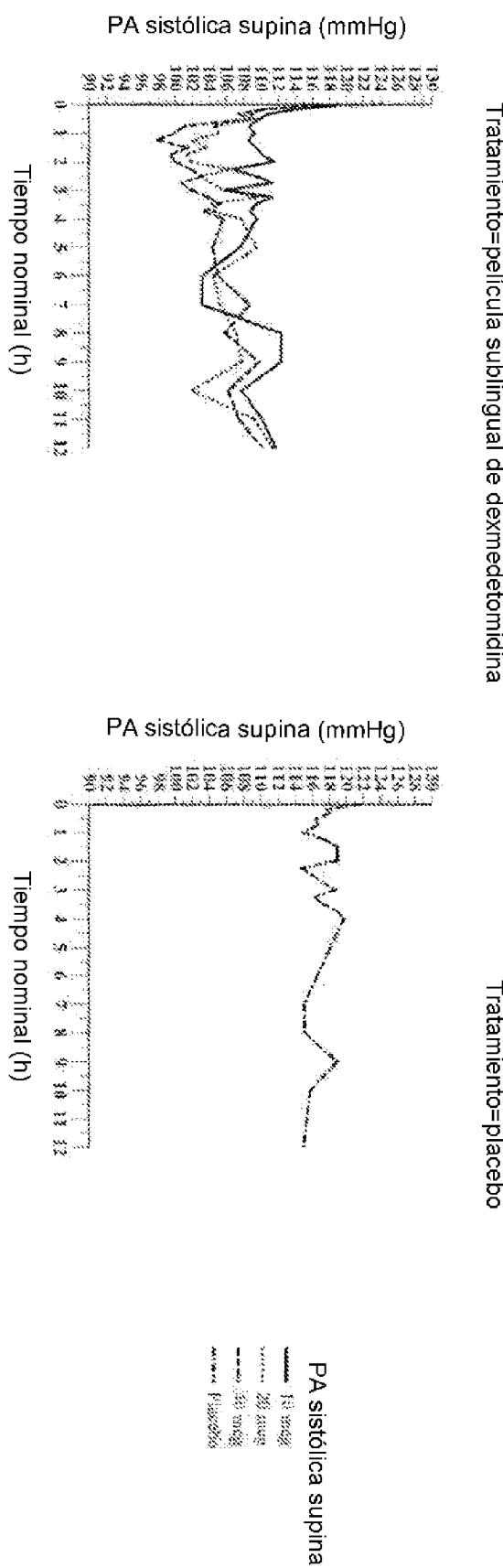


FIG. 8: PA sistólica supina frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo



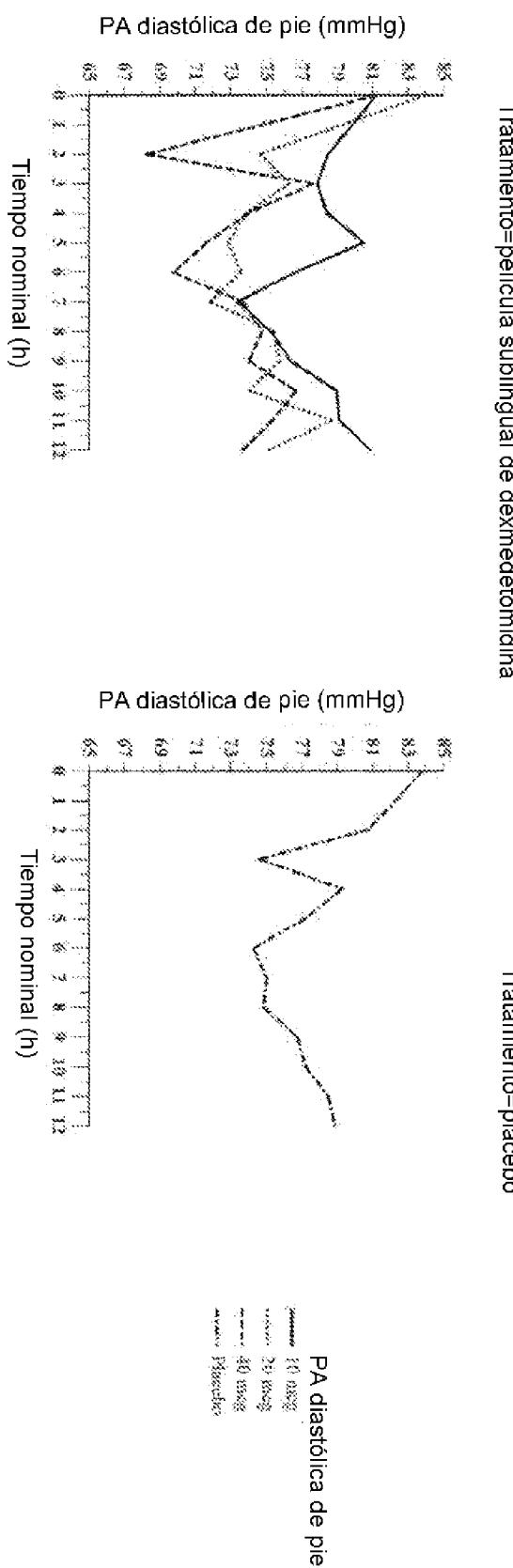


FIG. 9: PA diastólica de pie frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo

FIG. 10: PA diastólica supina frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina 10 mcg, 20 mcg y 40 mcg y placebo

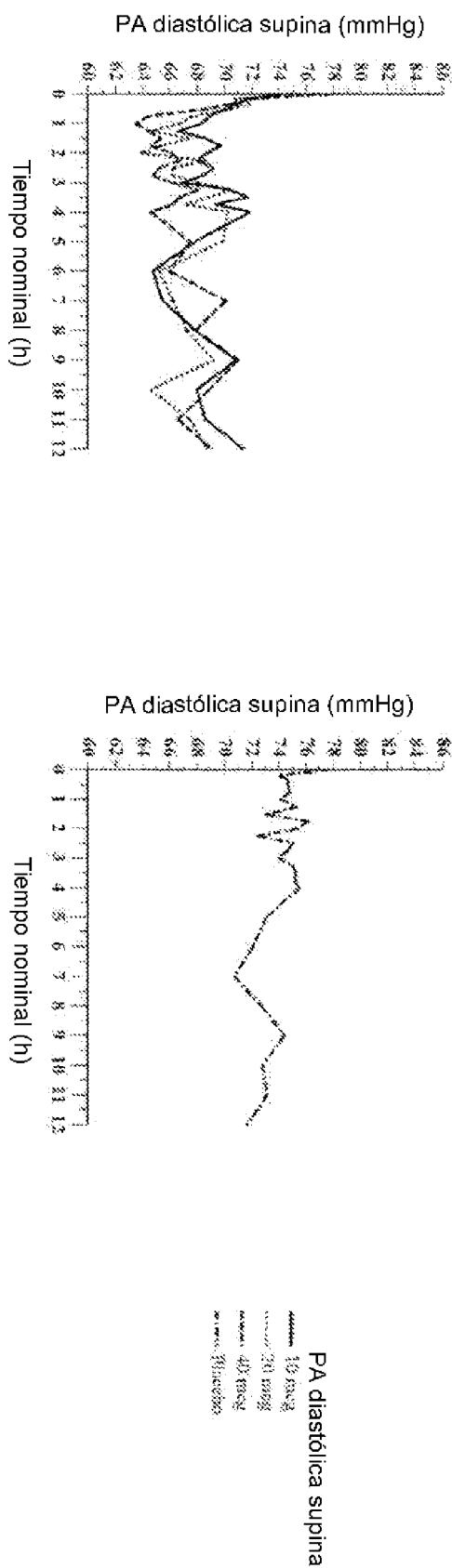


FIG. 11: Frecuencia cardiaca frente a tiempo nominal después de la administración de la película sublingual de dexmedetomidina 10 mcg, 20 mcg y placebo

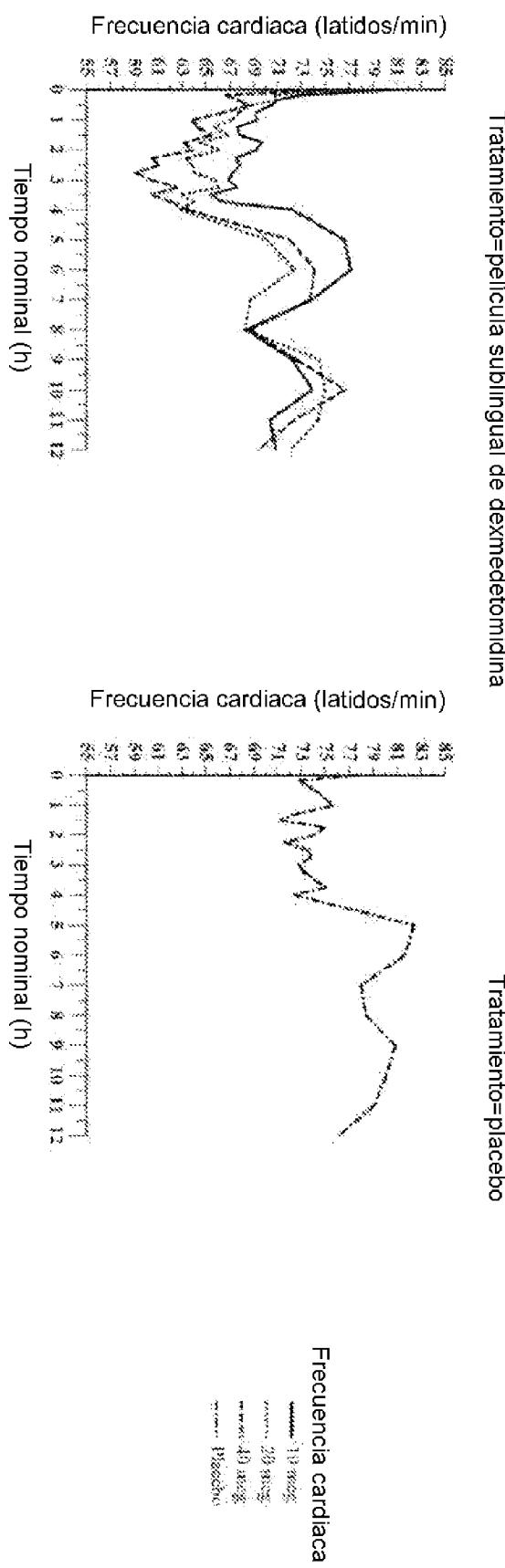


FIG. 12. Representa el porcentaje de pacientes esquizofrénicos que logran RASS-1 en el grupo de tratamiento (grupo tratado con hidrocloro de clorpromazina IV) frente a grupo de placebo

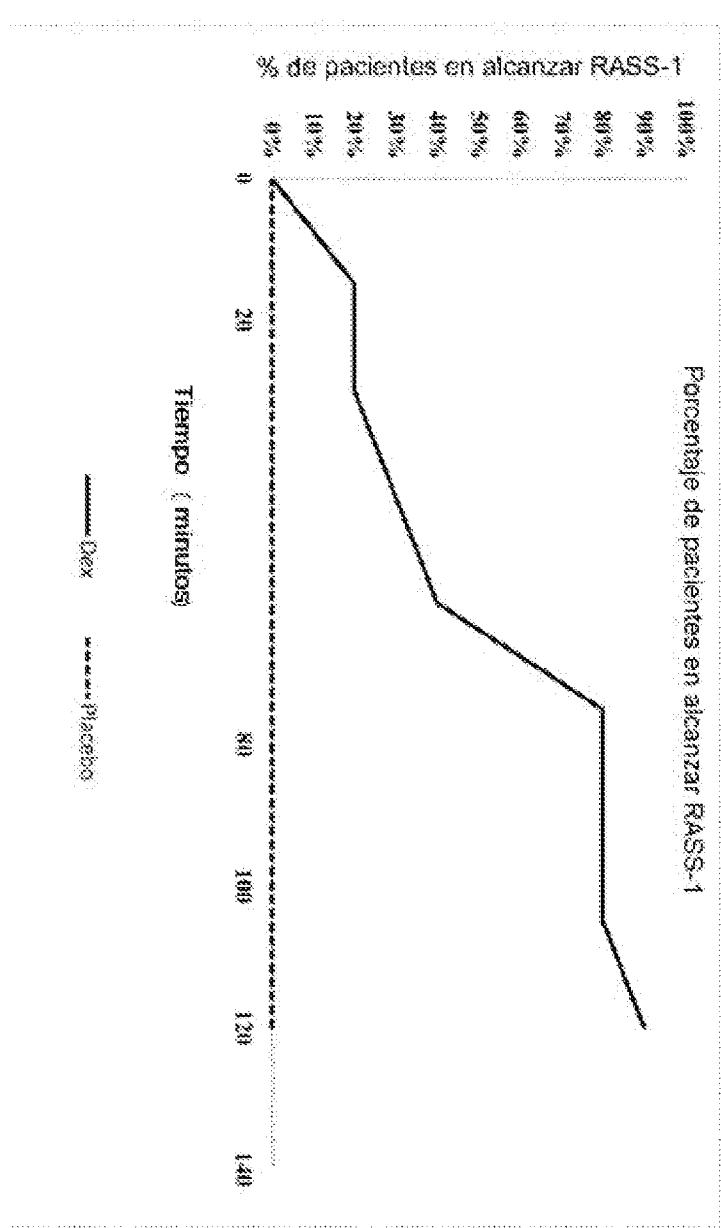


FIG. 13: Representa la caída media en la puntuación PEC en pacientes esquizofénicos en el grupo de tratamiento (grupo tratado con hidrocloruro de dexmedetomidina IV) frente a grupo de placebo

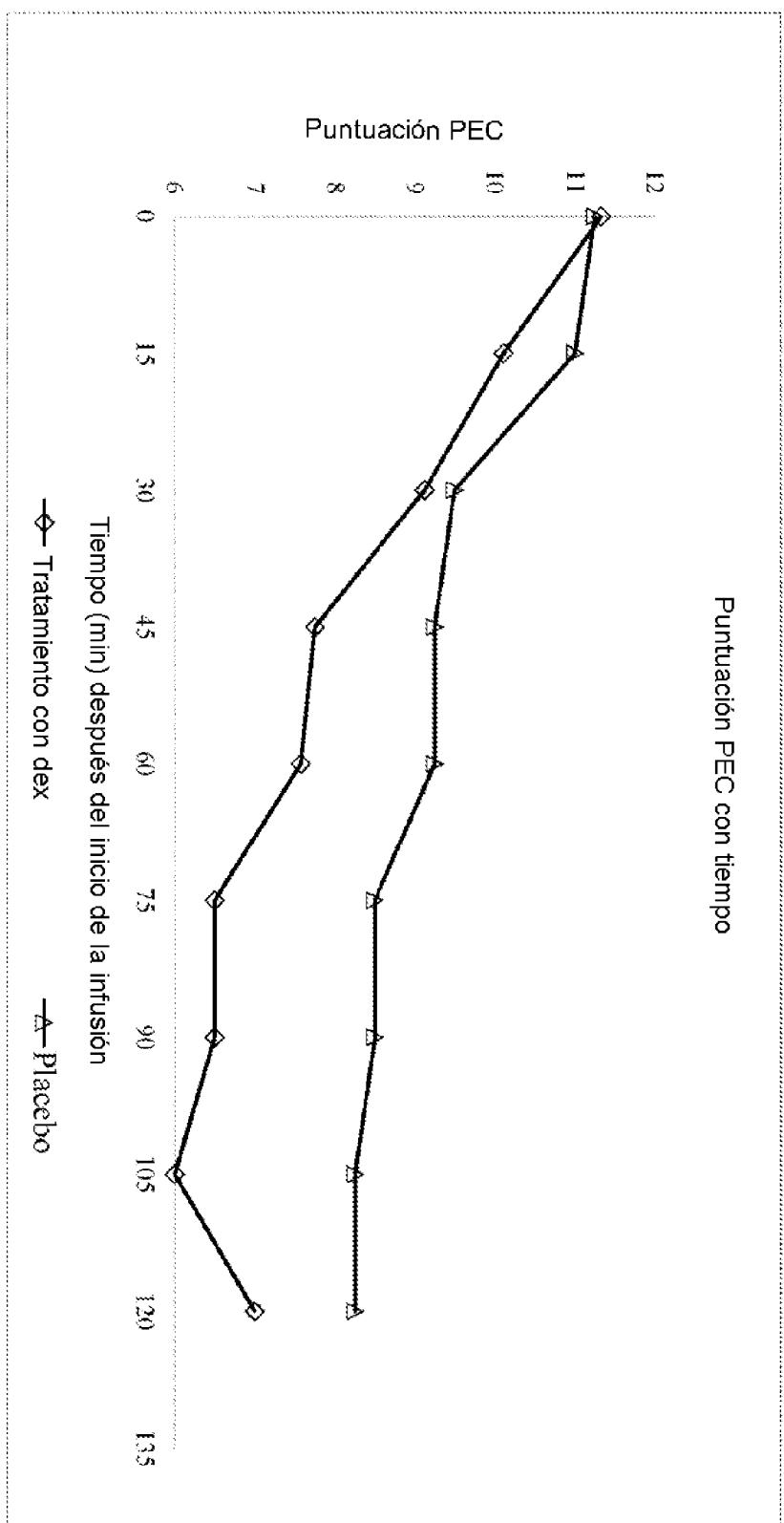


FIG. 14: Representa las dosis máximas de hidrocloruro de dexmedetomidina IV recibidas por pacientes esquizofrénicos para el tratamiento de agitación

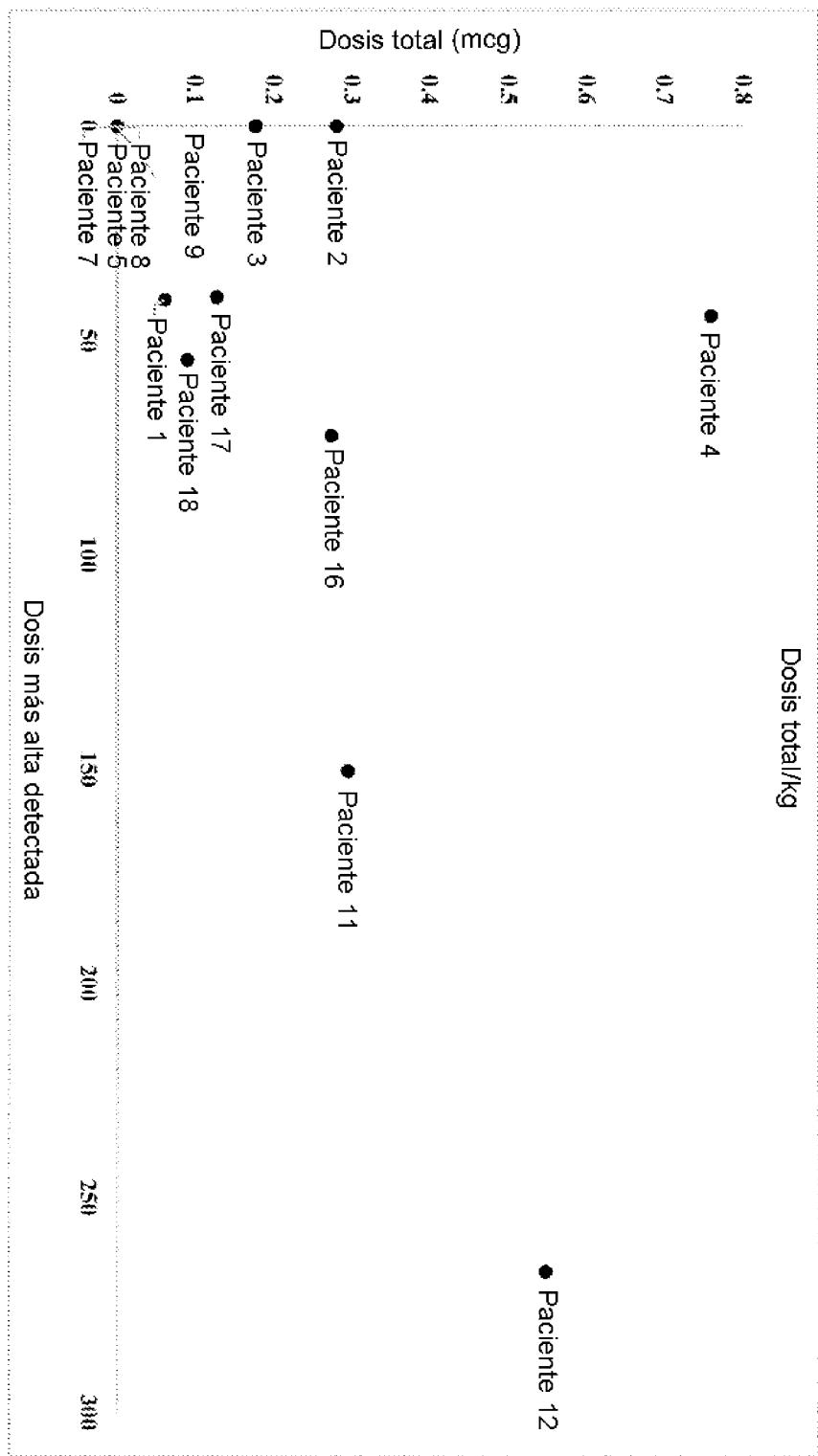
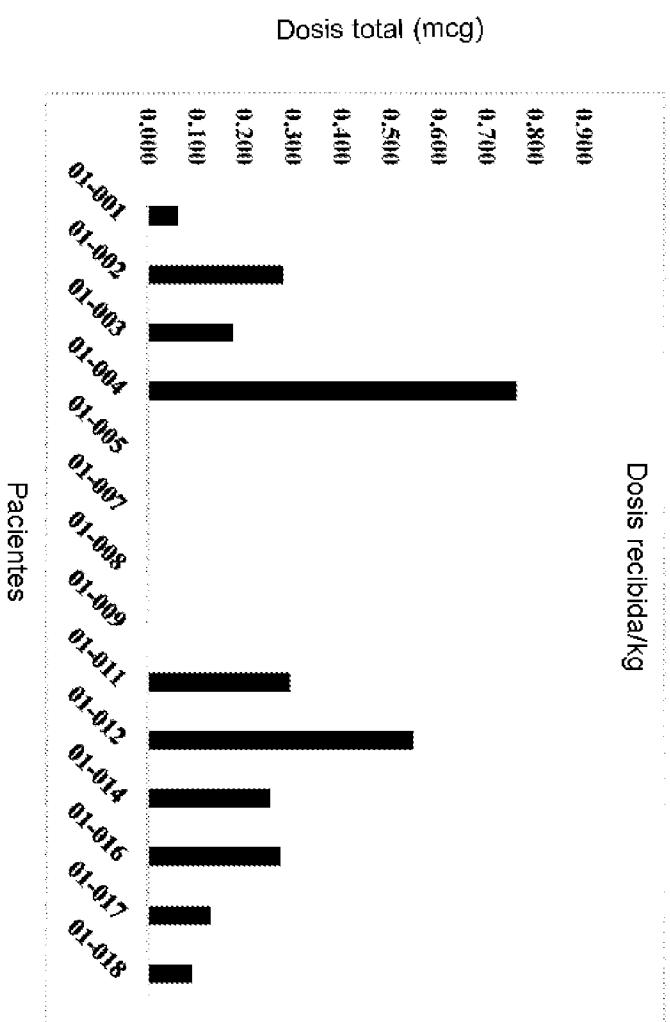


FIG. 15: Representa la dosis intravenosa total de hidrocloruro de dexmedetomidina IV recibida por pacientes esquizofrénicos para el tratamiento de agitación



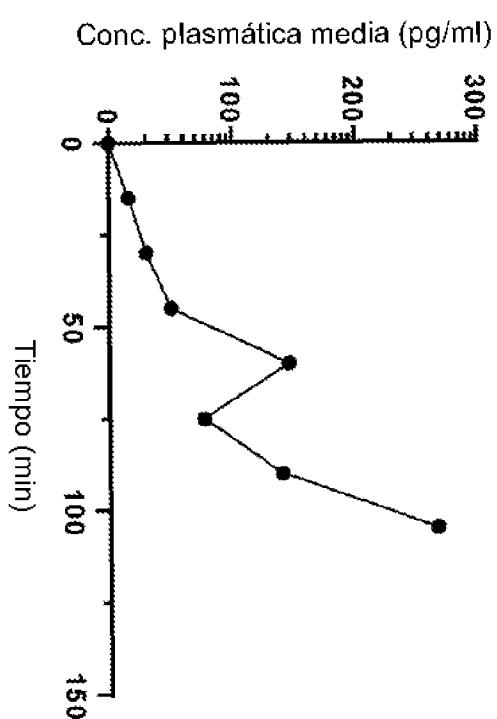


FIG. 16: Representa la concentración plasmática media (pg/ml) frente a tiempo real. Valores medios de concentración plasmática en pacientes esquizofrénicos tratados con hidrocloruro de dexmedetomidina IV - Escala semilogarítmica

FIG. 17: Concentración plasmática media ( $\pm$ SD) de dexmedetomidina frente a tiempo, clasificado por nivel de dosis (Escala lineal)

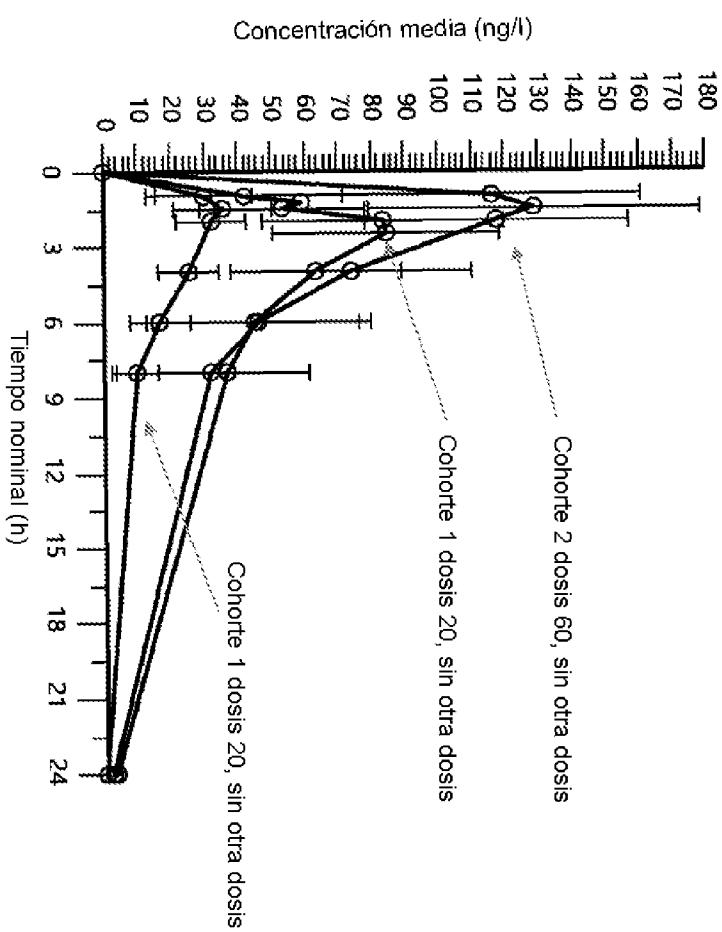


FIG. 18. Concentración plasmática media ( $\pm$ SD) de dexmedetomidina frente a tiempo, clasificado por nivel de dosis (Escala semilogarítmica)

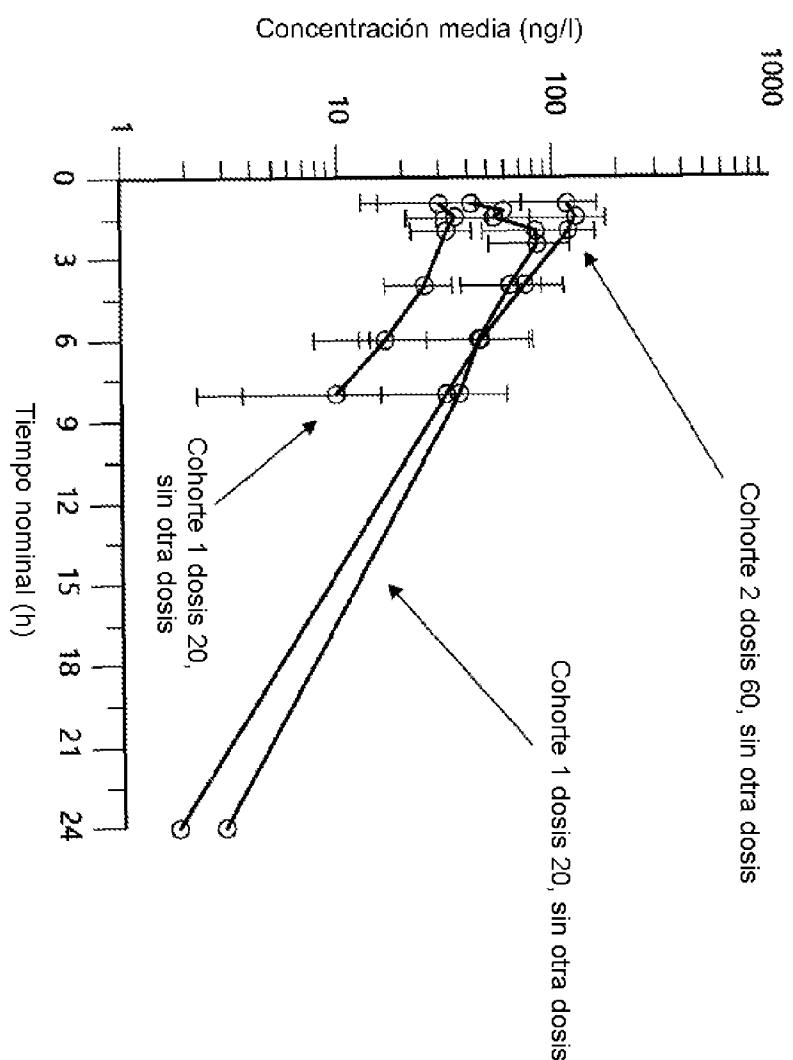


FIG. 19: Cambio medio ( $\pm$ SD) en puntuación PEC desde el inicio (Cohorte 3, dosis 120, sin otra dosis)

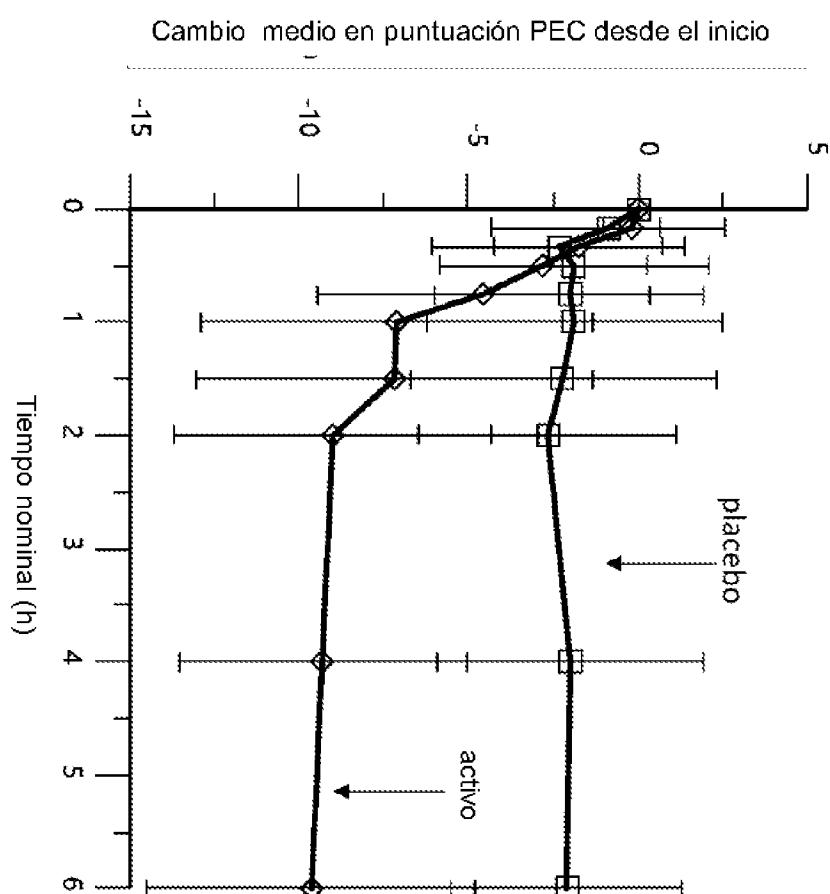


FIG. 20: Cambio en porcentaje medio ( $\pm$ SD) en puntuación PEC desde el inicio (Cohorte 3, dosis 120, sin otra dosis)

