

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042166**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.20**

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/4174* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201991361**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.12.29**

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЖИТАЦИИ**

---

(31) **62/441,164; 62/471,393; 62/542,323**

(32) **2016.12.31; 2017.03.15; 2017.08.08**

(33) **US**

(43) **2019.11.29**

(86) **PCT/US2017/069030**

(87) **WO 2018/126182 2018.07.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БАЙОКСЭЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.**  
**(US)**

(72) Изобретатель:  
**Нандабалам Кришнан, Йокка Фрэнк,**  
**Шарма Самир (US)**

(74) Представитель:  
**Носырева Е.Л. (RU)**

(56) WO-A1-2016061413  
WO-A1-2016061554  
US-B1-6716867  
US-A1-20110021588  
US-A1-20150098981

---

(57) В изобретении описан способ лечения ажитации у ажитированного субъекта, включающий введение в слизистую оболочку рта указанного субъекта эффективного количества альфа-2-адренергического агониста, более конкретно - дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. Способ является особенно пригодным для лечения ажитации, ассоциированной с биполярным расстройством. В изобретении также описано сублингвальное введение альфа-2-адренергического агониста, более конкретно - дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, которая является эффективной для лечения ажитации у ажитированного субъекта, но не вызывает при этом значительного седативного эффекта в течение около 60 мин после введения.

---

**B1**

**042166**

**042166**  
**B1**

### Область техники

В данном изобретении описан способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, включающий сублингвальное введение эффективного количества альфа-2-адренергического агониста, более конкретно - дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В данном изобретении также описана сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков ажитации, содержащая эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, а также ее приготовление.

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке США с серийным номером 62/441164, поданной 31 декабря 2016 г., предварительной заявке США с серийным номером 62/471393, поданной 15 марта 2017 г., и предварительной заявке США с серийным номером 62/542323, поданной 8 августа 2017 г., описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

### Уровень техники

Ажитация - это общий термин, который может относиться к ряду поведенческих нарушений или расстройств, включая агрессию, воинственность, гиперактивность и расторможенность. Ажитация представляет собой неспецифическую совокупность относительно несвязанных поведенческих расстройств, которые наблюдаются при нескольких различных клинических состояниях и обычно характеризуются изменяющимся течением. Ажитация может быть вызвана несколькими различными патологическими состояниями и лекарственными взаимодействиями или любыми обстоятельствами, которые ухудшают способность человека мыслить. Множественные патофизиологические нарушения обусловлены нарушением регуляции дофаминергической, серотонинергической, норадренергической и ГАМКергической систем. Ажитация характеризуется непродуктивной, диффузной и эксцессивной чрезмерной активностью как двигательной (акатизия), так и когнитивной функции, сопровождающейся внутренним неприятным напряжением. Ключом к безопасности является раннее вмешательство с целью предотвращения развития ажитации в агрессию и насилие.

Ажитация может быть связана с нейродегенеративными нарушениями. Одним из важных проявлений длительного прогрессирующего нейродегенеративного процесса является такое клинически известное состояние, как деменция. Деменции включают деменцию при болезни Альцгеймера (БА), лобно-височную деменцию (ЛВД), сосудистую деменцию, болезнь телец Леви (БТЛ) и деменцию Дауна.

Деменция у взрослых постепенно разрушает память и способность человека учиться, рассуждать, принимать решения, общаться и выполнять повседневные дела. На более поздних стадиях пациенты могут испытывать изменения в личности и поведении, такие как тревога, подозрение, ажитация и агрессия.

Sebastian Engelborghs et al., в *Neurochemistry International*, 2007 Nov, 52(6):1052-60, описал, что при лобно-височной деменции повышенная активность дофаминергической нейротрансмиттерной и измененная серотонинергическая модуляция дофаминергической нейротрансмиттерной ассоциированы с ажитационным и агрессивным поведением соответственно. Pia Jul et al., в *Journal of Alzheimer's disease*, 2015 Sep, 49(3):783-95, описал, что мыши rTg4510 демонстрировали P301L- $\tau$ -зависимую гиперактивность, и ажитационно подобные фенотипы у этих мышей могут образовывать корреляцию с некоторыми поведенческими расстройствами, наблюдаемыми при прогрессирующей болезни Альцгеймера (БА) и лобно-височной деменции (ЛВД). Nathan Hermann et al., в *Journal of Neuropsychiatry*, 2004 Aug, 16(3):261-276, описал, что компенсаторное повышение активности в норадренергической системе может способствовать поведенческим и психологическим симптомам ажитации и агрессии при болезни Альцгеймера.

Ажитация также может быть ассоциирована с нейропсихиатрическими состояниями, такими как шизофрения, биполярное заболевание, такое как биполярное расстройство или мания, депрессия, делирий и т.д., или ажитация может быть ассоциирована с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ. Острая ажитация, проявляющаяся состоянием двигательного беспокойства и сопровождающего его психического напряжения, является серьезной медицинской проблемой, которая может иметь место при некоторых психических расстройствах, включая шизофрению и биполярную манию, и может быстро перерасти в агрессивное поведение. Острая ажитация характеризуется признаками, которые включают в себя хождение взад и вперед, заламывание рук, сжатие кулаков, речевой напор, крики, а также угрожающее поведение по отношению к людям при усилении ажитации.

На сегодняшний день не существует единого лекарственного средства, рассматриваемого как "стандарт лечения", для лечения ажитации у пациентов с деменцией или шизофренией. Как правило, наиболее часто применяются три класса лекарственных средств, в зависимости от степени ажитации, а именно антипсихотические средства первого поколения, антипсихотические средства второго поколения, а также бензодиазепины, вводимые перорально, внутримышечно или внутривенно. В течение последних нескольких десятилетий внутримышечное введение типичных антипсихотических средств и бензодиазепинов, вводимых по отдельности или в комбинации, было методом выбора при лечении ажитации. В настоящее время предпочтительной парадигмой лечения острой ажитации является применение атипичных

антипсихотических препаратов, вводимых с дополнительными бензодиазепинами или без них.

Более конкретно, пациентам с ажитацией обычно назначают бета-блокаторы, такие как пропранолол и пиндолол, лекарства от тревоги, такие как буспирон, бензодиазепины, такие как лоразепам, противосудорожные препараты, такие как вальпроат и ламотриджин, антипсихотические средства, такие как галоперидол, дроперидол, зипразидон и другие высокоэффективные агенты, блокирующие дофамин, а также атипичные антипсихотические средства, такие как оланзапин. Тем не менее буспирон, вальпроат, галоперидол, дроперидол и зипразидон обладают потенциальными нежелательными эффектами, при этом оптимальная доза и долгосрочная эффективность при лечении хронической ажитации при деменции являются очень ограниченными. Лоразепам является эффективным только для лечения ажитации у пациентов при применении перед медицинскими процедурами. Локсапин (антипсихотическое средство) одобрен FDA для лечения пациентов с ажитацией путем ингаляции, но он ассоциирован с предупреждением в чёрной рамке относительно бронхоспазма и повышенной смертности у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией (метка FDA, локсапин или Адасув®). Оланзапин, зипразидон или его комбинация с галоперидолом также ассоциируется с пролонгацией QT, также в условиях стационара следует организовывать очень тщательный мониторинг за пациентами на предмет возможного развития экстрапирамидных побочных эффектов. Сообщения о нежелательных эффектах (включая восемь летальных исходов), ассоциированных с внутримышечным введением оланзапина, подчеркивают необходимость следовать строгим рекомендациям относительно назначения препарата и избегать одновременного применения с другими депрессантами ЦНС.

В экспертных консенсусных рекомендациях по лечению неотложных поведенческих расстройств скорость возникновения расстройства указывается как один из наиболее важных факторов при выборе лекарственного препарата и пути его введения. Тем не менее может возникнуть потребность принимать антипсихотические лекарственные средства от нескольких дней до нескольких недель до получения их стойкого антипсихотического эффекта. В то же время указанные препараты в большинстве случаев оказывают успокаивающее действие на пациентов с ажитацией в течение нескольких минут. Например, бензодиазепины или быстродействующие седативные лекарственные средства быстро успокаивают сильно ажитированного пациента, но постоянное лечение этими препаратами приводит к формированию привыкания.

Следовательно, лечение ажитации у пациентов с нейропсихиатрическими состояниями (такими как шизофрения или биполярная мания) и нейродегенеративными заболеваниями все еще ограничено из-за возможности развития значительных побочных эффектов, ассоциированных с применяемыми в настоящее время лекарственными препаратами, их путями введения (внутривенным/внутримышечным), и последующей потребности в госпитализации пациента в лечебные учреждения для введения этих препаратов. В идеальной ситуации лекарственный препарат для лечения ажитации у пациентов с шизофренией или деменцией должен характеризоваться эффектом быстрого успокоения пациента без седации, хорошо переноситься и легко вводиться с высоким запасом безопасности.

Альфа-2 адренергические агонисты применяются в терапевтических целях для ряда патологических состояний, включая гипертензию, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, спастичность, глаукому, диарею, и для подавления симптомов абстиненции, возникающих при отмене опиатов. Примеры альфа-2 адренергических агонистов включают клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, метомидин, дексметомидин, метилдопу, метилнорепинефрин, фадолмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азепексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолинидин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамидин, толонидин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометил-циклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также 4-(3-гидроксиметил-циклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион. Авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что сублингвальное введение альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли является особенно эффективным и безопасным способом лечения ажитации.

(S)-4-[1-(2,3-Диметилфенил)этил]-3H-имидазол (дексметомидин) является коммерчески доступным составом для инъекций, применяемым с целью седации изначально интубированных и механически вентилируемых пациентов во время лечения в условиях отделения интенсивной терапии и неинтубированных пациентов до и/или во время проведения хирургических и других процедур.

Сообщается, что дексметомидин оказывает антиажитационный эффект при внутривенном или буккальном введении во время проведения хирургических процедур и в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ). Например, Ibacache et al., в *Anesthesia & Analgesia*, 2004 Jan; 98(1):60-3, описал введение внутривенной однократной дозы дексметомидина для снижения уровня ажитации после анестезии севофлураном у детей. О других внутривенных введениях сообщали Jeanne Boyer et al., в *Nursing Critical Care*, 2010 Jan, 5(1):30-34, Yahya Shehabi et al., в *Anesthetic Intensive Care*, 2010 Jan, 38(1):82-90, and Joseph D. Tobias в *Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutic*, Jan-Mar 2010, 15(1):43-48. В NCT 02720705 (идентификационный номер клинического исследования на сайте [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov)) описано применение трансбуккального дексметомидина для предотвращения возникновения ажитации у

детей дошкольного возраста, получавших севофуран в условиях отделения интенсивной терапии.

Сублингвальное применение дексмедетомидина описано в WO 2016/061413. Однако основное внимание в WO 2016/061413 уделяется введению дексмедетомидина сублингвально в дозах, пригодных для лечения расстройств сна и индуцирования значительного седативного эффекта. В ходе данной работы авторы неожиданно обнаружили, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль, вводимые сублингвально, могут эффективно лечить агитацию, включая агитацию, ассоциированную с нейродегенеративными заболеваниями (например, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию и синдром вечерней спутанности при болезни Альцгеймера/деменции), агитацию, ассоциированную с нейропсихиатрическими состояниями (например, биполярное расстройство, шизофрения, биполярная мания, делирий и депрессия), агитацию, ассоциированную с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ, или агитацию, ассоциированную с другими состояниями, такими как АМБ/СТАЦ (амбулаторные/стационарные) процедуры (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры). Доза, выбранная для сублингвального введения, может быть эффективной для лечения агитации, но недостаточной для того, чтобы вызвать значительный седативный эффект.

### **Сущность изобретения**

В данном изобретении предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально субъекту, при этом указанная агитация является ассоциированной с нейродегенеративными заболеваниями по типу болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции или паркинсонизма? или указанная агитация является ассоциированной с нейропсихиатрическими состояниями по типу шизофрении, биполярного расстройства, биполярной мании, делирия или депрессии, или указанная агитация является ассоциированной с АМБ/СТАЦ процедурами (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры), или указанная агитация является ассоциированной с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В предпочтительном аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В другом аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная агитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В еще одном аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная агитация является ассоциированной с деменцией, болезнью Альцгеймера, лобно-височной деменцией, паркинсонизмом или другими нейродегенеративными заболеваниями. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В другом аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная агитация является ассоциированной с шизофренией, биполярным расстройством, биполярной манией, делирием, депрессией или другим связанным с ней нейропсихиатрическим состоянием. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагается способ лечения, предотвращения или ослабления признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная агитация является ассоциированной с синдромом вечерней спутанности при болезни Альцгеймера/деменции. В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В еще одном аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная агитация является ассоциированной с АМБ/СТАЦ процедурами (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры). В конкретном аспекте агитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В еще одном аспекте данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков

ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанная ажитация является ассоциированной с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ. В конкретном аспекте ажитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В другом аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с шизофренией, биполярным расстройством, биполярной манией, делирием, депрессией или другим связанным с ней нейропсихиатрическим состоянием, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с синдромом вечерней спутанности при болезни Альцгеймера/деменции, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В еще одном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с АМБ/СТАЦ процедурами (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры), а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В еще одном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция для лечения ажитации или признаков, ассоциированных с ажитацией у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В другом аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция, содержащую эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, при этом указанную сублингвальную композицию выбирают из группы, состоящей из пленки, капсулы, пластыря, пастилки, геля, спрея, таблетки, жидких капель или т.п.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагается способ сублингвального введения эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в слизистую оболочку рта субъекта для лечения ажитации или признаков ажитации в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта.

В конкретном аспекте данного изобретения доза, вводимая сублингвально, может обычно находиться в диапазоне от около 3 до около 100 мкг. Примеры пригодных доз включают от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1А. Эффект дексмететомидина гидрохлорида (Dex), вводимого сублингвально в различных дозах (0,5-3 мкг/кг), на совокупную продолжительность агрессивного и ажитированного поведения. Данные выражены как среднее  $\pm$  СОС. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим апостериорным критерием Даннетта. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  и \*\*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с



Фиг. 4А. Средние концентрации в плазме после сублингвального (с/л) введения дексмететомидина гидрохлорида крысам. Данные выражены как среднее  $\pm$  СО.

Фиг. 4В. Средние концентрации в плазме после внутривенного (в/в) введения дексмететомидина гидрохлорида крысам. Данные выражены как среднее  $\pm$  СО.

### Подробное описание изобретения

#### I. Список сокращений.

В данном описании применяются следующие сокращения:

БА - болезнь Альцгеймера,

AUC - площадь под фармакокинетической кривой,

БЗД - бензодиазепины,

ЦНС - центральная нервная система,

КТ/КТ-скан - компьютерная томография,

$C_{\max}$  - максимальная (или пиковая) концентрация в сыворотке, которую лекарственный препарат достигает в указанном компартменте,

ЭПЭ - экстрапирамидные побочные эффекты,

FD & C (Federal Food, Drug, and Cosmetic) - продукты питания, лекарственные средства и косметика,

ЛВД - лобно-височная деменция,

ГАМК - гамма-аминокислотная кислота,

5-НТ - 5-гидрокситриптамиин,

ОИТ - отделение интенсивной терапии,

СТАЦ - стационарное отделение,

MPT - магнитно-резонансная томография,

мг - миллиграмм,

НЭ - норэпинефрин,

АМБ - амбулаторное отделение,

ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство,

RSS - шкала седации Рамсея,

RIT - тест вторжения крысы,

SLOS - синдром Смита-Лемли-Опитца,

$T_{\max}$  - время, в которое наблюдается  $C_{\max}$ .

#### II. Определения.

Следует понимать, что терминология, применяемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не является ограничивающей. При применении в данном описании изобретения единственное число включает ссылку и на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "растворитель" включает в себя один или большее количество таких растворителей и т.п.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значения, совпадающие с общепринятыми среди специалистов в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя другие способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут применяться в осуществлении данного изобретения на практике, предпочтительными способами и материалами являются те, которые описаны в данном документе.

В данном контексте термины "лечение" и "воздействие" относятся к лечебной терапии, профилактической терапии и/или превентивной терапии и могут применяться взаимозаменяемо.

В данном контексте, если не указано иное, термины "фармацевтическая композиция", "композиция", "состав" и "композиция по изобретению" применяются взаимозаменяемо. Если не указано иное, подразумевается, что эти термины охватывают фармацевтические композиции, содержащие лекарственное вещество, т.е. дексмететомидин, и не ограничиваются ими. Композиция также может содержать один или большее количество "вспомогательных веществ", которые являются "неактивными ингредиентами" или "соединениями", лишенными фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, излечении, смягчении, лечении или профилактике заболевания или относительно влияния на структуру или любую функцию организма человека.

В данном контексте термин "эффективное количество" является взаимозаменяемым с "терапевтически эффективной дозой" или "терапевтически эффективным количеством" и относится к количеству, достаточному для достижения желаемого эффекта. Эффективное количество является достаточным, чтобы вызвать улучшение клинически значимого состояния субъекта.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, о которой известно, что она является нетоксичной, при этом указанный термин обычно применяется в фармацевтической литературе. Типовые неорганические кислоты, применяемые для образования такой соли, включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную кислоты и т.п. Также могут применяться соли, полученные из органических кислот, таких как алифати-

ческие моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые и гидроксилакандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты. Предпочтительной солью является гидрохлоридная соль.

В данном контексте термин "субъект" предпочтительно относится к пациенту-человеку. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъектом может быть любое животное, включая млекопитающих, не являющихся человеком, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы.

В данном контексте термин "ажитация" означает раздражительность, эмоциональный всплеск, нарушение мышления или избыточную двигательную и вербальную активность, которая может возникнуть из-за дисфункции определенных областей мозга, таких как лобные доли, или из-за дисфункции нейротрансмиттерных систем, таких как дофаминовая и норэпинефриновая системы. В данном изобретении ажитация также включает агрессию и гипертоническое возбуждение при посттравматическом стрессовом расстройстве. Ажитация может быть острой или хронической.

Термин "признаки ажитации" включает чрезмерную двигательную активность (примеры включают в себя хождение взад и вперед, стереотипные движения раскачивания, жестикулирование, указывание пальцами, беспокойство, выполнение стереотипных и повторяющихся движений), словесную агрессию (например, крик, речь слишком громким голосом, использование ненормативной лексики, визг, возгласы, угрозы по отношению к другим людям), физическую агрессию (например, хватание, толкание, пихание, сжатие рук в кулаки, сопротивление, нанесение ударов другим людям, пинание предметов или людей, царапание, укусы, бросание предметов, нанесение ударов себе, хлопанье дверями, разрывание вещей и разрушение имущества).

Термин "острая ажитация" означает ажитацию, которая возникает быстро и характеризуется сильным и внезапным началом. Острая ажитация может быть ассоциирована, например, с нейродегенеративным заболеванием и нейропсихиатрическими состояниями, хотя острая ажитация особенно может быть характерной для нейропсихиатрических состояний. Без соответствующего лечения острая ажитация может перейти в хроническую ажитацию.

Термин "хроническая ажитация" означает, что ажитация развивается в течение длительного периода времени и характеризуется менее тяжелым течением по сравнению с острой ажитацией. Хроническая ажитация может быть ассоциирована, например, с нейродегенеративным заболеванием и нейропсихиатрическими состояниями, хотя хроническая ажитация особенно может быть характерной для нейродегенеративных заболеваний.

Термин "нейродегенеративное заболевание" включает, но не ограничивается этим, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию (или болезнь Пика), деменцию, деменцию с тельцами Леви, посттравматическое стрессовое расстройство, болезнь Паркинсона, сосудистую деменцию, сосудистое когнитивное нарушение, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба, множественную системную атрофию, прогрессирующий надъядерный паралич или другие связанные нейродегенеративные заболевания.

Термин "нейропсихиатрические состояния" включает, но не ограничивается этим, шизофрению, биполярное заболевание (биполярное расстройство, биполярная мания), депрессию, делирий или другие связанные нейропсихиатрические состояния.

"Синдром вечерней спутанности" представляет собой циркадный синдром, характерный для вечерней поры суток с повышенной спутанностью и беспокойством, обычно наблюдаемый у пациентов с некоторыми формами деменции. По-видимому, указанный синдром чаще возникает на средних стадиях болезни Альцгеймера. По-видимому, проявления указанного синдрома ослабевают с прогрессированием деменции у пациента. Около 20-45% пациентов с болезнью Альцгеймера будут испытывать некоторую спутанность в вечернее время. Спутанность и ажитация усиливаются во второй половине дня и ближе к вечеру или по мере захода солнца.

Термин "периоперационная ажитация" означает ажитацию до, во время или после любой хирургической процедуры или ажитацию в ОПТ, не связанную с нейродегенеративным заболеванием или нейропсихиатрическим состоянием.

Термин "сублингвальный" буквально означает "под язык" и относится к способу введения веществ через рот таким образом, что вещества быстро всасываются через кровеносные сосуды под языком, а не в пищеварительном тракте. Сублингвальная абсорбция осуществляется через сильно васкуляризованную сублингвальную слизистую оболочку, в результате чего вещество имеет прямой доступ к кровообращению, обеспечивая тем самым прямое системное введение, минуя желудочно-кишечный тракт и избегая нежелательного метаболизма в печени при первом прохождении. Соответственно, общее количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в составе может быть уменьшено, в результате чего уменьшается вероятность вредных побочных эффектов и обеспечивается экономическая выгода для производителя.

В данном контексте термин "седативный эффект" означает достижение пониженного уровня сознания, при котором пациент или субъект сохраняет способность независимого и постоянного обеспечения проходимости дыхательных путей и регулярного дыхания, а также способность адекватно и рационально



реагировать на физическую стимуляцию и словесные команды. В данном контексте термин "без значительного седативного эффекта" означает, что уровень седации у пациента не превышает уровень 3 по шкале седации Рамсея. Уровень 3 означает, что пациент является седированным, но отвечает на команды.

### III. Способы.

В данном изобретении описан способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретном аспекте ажитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

В одном варианте осуществления данного изобретения альфа-2 адренергические агонисты включают, но не ограничиваются этим, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, медетомидин, дексмедетомидин, метилдопу, метилнорепинефрин, фадолмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азелексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамин, толонидин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также и 4-(3-гидроксиметилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном предпочтительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретном аспекте ажитация подавляется без проявлений значительного седативного эффекта.

Ажитацию можно эффективно лечить с помощью сублингвального применения относительно низкой дозы дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. Следовательно, при лечении, являющемся эффективным для облегчения состояния при ажитации, в дополнение к отсутствию значительной седации, наблюдается уменьшение или полное отсутствие побочных эффектов (например, побочных эффектов со стороны сердца или респираторной системы).

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально субъекту для обеспечения быстрого облегчения без попадания в печень пациента существенной части дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли посредством сублингвальной композиции субъекту, при этом сублингвальную композицию выбирают из пленки, капсулы, пластыря, таблетки, геля, спрея, таблетки и жидких капель.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ посредством сублингвальной композиции, при этом сублингвальная композиция представляет собой сублингвальную пленку. В конкретном аспекте ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием или нейропсихиатрическим состоянием. В другом конкретном аспекте лечение является эффективным, не вызывая значительного седативного эффекта.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ посредством сублингвальной композиции, при этом сублингвальная композиция представляет собой сублингвальную пленку. В конкретном аспекте ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием или нейропсихиатрическим состоянием. В другом конкретном аспекте лечение является эффективным, не вызывая значительного седативного эффекта.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта. Пригодные альфа-2 адренергические агонисты включают, но не ограничиваются этим, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, медетомидин, дексмедетомидин, метилдопу, метилнорепинефрин, фадолмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азелексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамин,

толони́дин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также и 4-(3-гидроксиметилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион или их фармацевтически приемлемые соли. В конкретном аспекте данного изобретения дозировка альфа-2-адренергического агониста, применяемого в композиции, составляет от около 3 до около 100 мкг.

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта. В конкретном аспекте данного изобретения доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, применяемых в сублингвальной композиции, составляет от около 3 до около 100 мкг. Примеры пригодных доз включают от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально в дозе от около 0,05 до около 1,5 мкг/кг веса субъекта. Примеры пригодных доз включают от около 0,1 до около 1 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,5 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,4 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,3 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,2 мкг/кг, около 0,07 мкг/кг, около 0,05 мкг/кг, около 0,1 мкг/кг, около 0,2 мкг/кг, около 0,3 мкг/кг, около 0,4 мкг/кг, около 0,5 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 0,7 мкг/кг, около 0,8 мкг/кг, около 0,9 мкг/кг, около 1,0 мкг/кг, около 1,1 мкг/кг, около 1,2 мкг/кг, около 1,3 мкг/кг, около 1,4 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта. Пригодные альфа-2 адренергические агонисты включают, но не ограничиваются этим, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, мететомидин, дексмететомидин, метилдопу, метилнорепинефрин, фадолмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азепексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамин, толони́дин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также и 4-(3-гидроксиметилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион или их фармацевтически приемлемые соли. Доза альфа-2 адренергического агониста, применяемого в композиции, в целях удобства составляет от около 3 до около 100 мкг.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально в дозе, которая не вызывает нежелательный (например, значительный) седативный эффект. Доза применяемого дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли может в целях удобства составлять от около 3 до около 100 мкг, например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг, около 5 мкг, около 6 мкг, около 7 мкг, около 8 мкг, около 9 мкг, около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации, ассоциированных с нейропсихиатрическим состоянием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-

адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта. Пригодные альфа-2 адренергические агонисты включают, но не ограничиваются этим, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, метдетомидин, дексмедетомидин, метилдопу, мегилнорепинефрин, фадолмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азепексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолинидин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамидин, толонидин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также и 4-(3-гидроксиметилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион или их фармацевтически приемлемые соли. Доза альфа-2 адренергического агониста, применяемого в композиции, в целях удобства составляет от около 3 до около 100 мкг.

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации, ассоциированных с нейropsychиатрическим состоянием, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально в дозе, которая не вызывает значительного седативного эффекта. Доза дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, применяемая в сублингвальной композиции, может в целях удобства составлять от около 3 до около 100 мкг, например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг, около 5 мкг, около 6 мкг, около 7 мкг, около 8 мкг, около 9 мкг, около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

Уровень приемлемого седативного эффекта при лечении субъекта в соответствии со способом по данному изобретению предпочтительно находится на уровне или ниже уровня 3 в соответствии с системой оценки седации Рамсея (RSS). Таким образом, в конкретном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально указанному субъекту в дозе в диапазоне от около 3 до 100 мкг, таким образом получая RSS на уровне 3 или ниже уровня 3 (например, уровень 2 или уровень 3).

#### IV. Фармацевтические композиции.

В данном изобретении также предлагаются сублингвальные фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

Сублингвальные фармацевтические композиции по данному изобретению могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество. Пригодные фармацевтически приемлемые носители включают воду, хлорид натрия, связующие вещества, усилители проникновения, разбавители, смазывающие вещества, ароматизаторы, красители и т.д.

Сублингвальные фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить субъекту отдельно или в комбинации с одним или большим количеством других пригодных активных ингредиентов.

В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается сублингвальная фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации у субъекта, например агитации, ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием, синдрома вечерней спутанности при болезни Альцгеймера или деменции. В конкретном аспекте с помощью сублингвальной фармацевтической композиции эффективно лечат агитацию у субъекта, не получая при этом значительного седативного эффекта.

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается сублингвальная фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации у субъекта, ассоциированной с шизофренией, биполярным расстройством, биполярной манией, другими биполярными заболеваниями, депрессией, делирием или другим связанным нейropsychиатрическим состоянием. В конкретном аспекте с помощью сублингвальной фармацевтической композиции эффективно лечат агитацию у субъекта, не получая при этом значительного седативного эффекта.

Сублингвальная фармацевтическая композиция по данному изобретению может представлять собой, например, пленку, капсулу, пластырь, пастилку, гель, спрей, таблетку, жидкие капли или т.п.

В одном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки или упакованного порошка.

В другом варианте осуществления данного изобретения сублингвальная фармацевтическая компо-

зияция представлена в форме пластыря или пленки (например, тонкой пленки). Пластырь может обладать адгезионными свойствами для предотвращения его перемещения или проглатывания. Пластырь может быть расщепляемым в случае его случайного проглатывания или для облегчения его утилизации или пластырь может быть удален из-под языка по истечении установленного времени.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная фармацевтическая композиция представлена в форме пасты, геля или мази. Вязкость пасты, геля или мази можно регулировать с целью обеспечения удерживания под языком.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная фармацевтическая композиция представлена в форме жидкости (например, в форме раствора, суспензии или эмульсии), а может быть представлена, например, в виде спрея или капель. Растворы включают активный ингредиент вместе с разбавителем, таким как вода, физиологический раствор, раствор хлорида натрия или любой другой пригодный растворитель, такой как пропиленгликоль, глицерин, этиловый спирт и т.д. Разбавителем для раствора может быть, в частности, физиологический солевой раствор или вода. Количество вводимого раствора в целях удобства может составлять от около 0,01 до около 1 мл (например, около 0,025-0,5 мл).

Нетвердые композиции по данному изобретению в целях удобства можно вводить путем распыления, капания, окрашивания или впрыскивания композиции под язык.

В конкретном варианте осуществления данного изобретения дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в жидкой форме, например в ароматизированном или неароматизированном физиологическом солевом растворе. Жидкую композицию в целях удобства можно вводить под язык в форме капель или спрея.

Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль в целях удобства может составлять от около 0,001 до около 99,99% всей композиции, например, от около 0,01 до около 90%, более конкретно, от около 0,01 до около 30%.

Когда композиция представляет собой жидкость или гель, первую однократную дозу наносят и удерживают в месте введения, под языком, в течение заранее определенного времени, например в течение по меньшей мере около 30 с или, более конкретно, около 60 с или больше. Затем можно применять вторую однократную дозу и удерживать ее в течение аналогичного периода времени.

Представляет интерес тот факт, что эта процедура заметно увеличивает эффект композиции по данному изобретению при лечении ажитации или признаков ажитации.

В другом варианте осуществления данного изобретения сублингвальная композиция дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой твердую таблетку или таблетку из прессованного порошка. Указанная таблетка может быть сконструирована так, чтобы растворяться под языком в течение около 30-120 с, как описано в патенте США № 6221392, выданном Khankari, et al, и включенном в данный документ посредством ссылки. В конкретном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная композиция дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой твердую таблетку, имеющую компонент с тонкой дисперсностью для органолептически приятного ощущения во рту. Указанная таблетка (или ее частицы, содержащие активный ингредиент, который может быть спрессован для образования таблетки) также может содержать защитное наружное покрытие, например любой полимер, обычно применяемый для образования микрочастиц, микрочастиц матричного типа и микрокапсул.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная композиция дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой твердую прессованную быстрорастворимую таблетку. Таблетка в целях удобства включает активный ингредиент в матрице. Матрица может состоять, например, по меньшей мере из одного наполнителя и смазывающего вещества. Наполнители включают, например, лактозу или маннит, а пригодные смазывающие вещества включают стеарат магния, диоксид кремния и тальк. Матрица также может включать один или большее количество из следующих компонентов: связующее вещество (например, повидон, сахар или карбоксиметилцеллюлоза), дезинтегрант (например, кроскармеллоза натрия, кросповидон или крахмалгликолят натрия), подсластитель (например, сукралоза) и т.п. Таблетка может иметь ломкость около 2% или менее и твердость от около 15 до около 50 Н.

В другом аспекте данного изобретения предлагается способ изготовления упакованной сублингвальной таблетки. Указанный способ включает следующие этапы:

(а) формирование смеси, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль и матрицу, включающую по меньшей мере наполнитель непрямого прессования и смазывающее вещество;

(b) прессование смеси с образованием множества твердых, прессованных, быстро распадающихся частиц (например, гранул), включая активный ингредиент, распределенный в сублингвально растворимой матрице; и

(с) хранение нерасфасованного продукта до выполнения работ по упаковке.

В другом варианте осуществления данного изобретения лекарственные формы затем упаковывают внутрь упаковки, так что их насчитывается более одной на упаковку. Прямое прессование является

предпочтительным способом формирования лекарственных форм. Также предлагается открываемая и повторно закрываемая упаковка, содержащая множество твердых, прессованных, быстро растворяющихся таблеток, приспособленных для прямого перорального введения, как описано выше.

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается сублингвальная таблетка, содержащая шипучий агент. Шипучий агент в целях удобства может присутствовать в количестве до около 95 мас.% в расчете на вес готовой таблетки и, более конкретно, в количестве от около 30 до около 80 мас.%. В композицию таблетки включено достаточное количество шипучего материала для генерирования более чем около 5 см<sup>3</sup>, но меньше чем около 30 см<sup>3</sup> газа при воздействии водной средой на указанную таблетку. Сублингвальные композиции, содержащие шипучие агенты, описаны в патенте США № 6200604, который включен в данный документ посредством ссылки.

В одном конкретном варианте осуществления данного изобретения шипучий агент высвобождает диоксид углерода, например, в результате реакции растворимой кислоты со щелочным карбонатом или бикарбонатом. Источник кислоты может в целях удобства включать пищевые кислоты и кислоты, такие как лимонная кислота, винная кислота, амаловая, фумаровая, адипиновая и янтарная кислоты. Источники карбоната и бикарбоната включают сухой твердый карбонат и бикарбонатную соль, такую как бикарбонат натрия, карбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия, карбонат магния и т.п.

Композиции для распыления по данному изобретению для сублингвального введения могут включать одну или большее количество фармацевтически приемлемых жидкостей (например, присутствующих в количестве от около 30 до около 99,99 мас.% указанной композиции). Такими жидкостями могут быть растворители, соразтворители или нерастворители для дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых жидкостей включают воду, этанол, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, фармацевтически приемлемые масла (например, сои, подсолнечника, арахиса, мяты перечной и т.д.) и т.п. Фармацевтически приемлемую жидкость выбирают либо для растворения активного фармацевтического ингредиента, либо для получения стабильной, гомогенной суспензии или ее раствора, либо для образования любой комбинации суспензии или раствора.

Кроме того, сублингвальные составы для распыления дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли могут включать один или большее количество носителей и/или вспомогательных веществ. Примеры носителей/вспомогательных веществ включают материалы, модулирующие вязкость (например, полимеры, сахара, сахарные спирты, смолы, глины, двуокиси кремния и т.п.). Одним конкретным полимером, который можно в целях удобства применять, является поливинилпирролидон (PVP). Модулирующий вязкость материал может в целях удобства присутствовать в количестве от около 0,01 до около 65 мас.% композиции для распыления. Другие примеры носителей/вспомогательных веществ включают консерванты (например, этанол, бензиловый спирт, пропилпарабен и метилпарабен). Консерванты могут присутствовать в количестве от около 0,001 до около 10 мас.% композиции для распыления. Носителями/вспомогательными веществами также могут быть ароматизаторы, подсластители (например, сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, мальтоза, фруктоза и т.д.), искусственные подсластители (например, сахарин, аспартам, ацесульфам, сукралоза и т.д.) или сахарные спирты (например, маннит, ксилит, лактит, мальтитовый сироп и т.д.), которые в целях удобства могут присутствовать в количестве от около 0,001 до около 65 мас.% композиции для распыления. Другие примеры носителей/вспомогательных веществ включают буферы и регуляторы pH (например, гидроксид натрия, цитрат и лимонная кислота), которые в целях удобства присутствуют в количестве от около 0,01 до около 5 мас.% композиции для распыления. Красящие агенты (например, присутствующие в количестве от около 0,001 до около 5 мас.% композиции для распыления), ароматизаторы (например, присутствующие в количестве от около 0,001 до около 1 мас.% композиции для распыления), хелатирующие агенты, такие как ЭДТК (например, присутствующие в количестве от около 0,001 до около 1 мас.% композиции для распыления), поглотители УФ-излучения (например, присутствующие в количестве от около 0,001 до около 10 мас.% композиции для распыления) и противовспенивающие агенты (например, низкомолекулярные спирты, диметикон), в целях удобства присутствующие в количестве от около 0,001 до около 5 мас.% композиции для распыления, также могут быть включены в качестве соответствующих носителей/вспомогательных веществ в составы для распыления по данному изобретению.

В одном конкретном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или большим количеством носителей и/или вспомогательных веществ, для лечения ажитации.

Вспомогательные вещества, которые могут быть включены в сублингвальные пленки по данному изобретению, включают одно или большее количество из следующих веществ: пленкообразующие агенты, улучшители вкусовых ощущений во рту, пластификаторы, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, подсластители, красители, ароматизаторы, эмульгаторы, дезинтегранты, агенты, вызывающие слюноотделение, антиоксиданты, усилители проницаемости, растворители и т.п.

В большинстве случаев пленкообразующие агенты означают агенты, которые обеспечивают структуру пленки по данному изобретению. Эффективное количество пленкообразующего агента составляет от около 10 до около 99 мас.%, более предпочтительно от около 50 до около 90 мас.% композиции.

Пленкообразующие агенты, которые можно использовать как часть пленочной композиции по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, простые эфиры целлюлозы, модифицированные крахмалы, натуральные смолы, пищевые полимеры, экстракты морских водорослей, экстракты наземных растений, пуллулан, поливинилпирролидон, их производные и их комбинации.

Примеры простых эфиров целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, метилгидроксицеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, их производные и их комбинации.

Модифицированные крахмалы включают, но не ограничиваются этим, кислотный и ферментативный гидролизованный кукурузный и картофельный крахмалы, их производные и их комбинации.

Примеры натуральных камедей включают, но не ограничиваются ими, гуммиарабик, гуаровую камедь, камедь рожкового дерева, каррагинан, аравийскую камедь, карайю, гатти, трагакантовый агар, тамамариндовую камедь, ксантановую камедь, их производные и их комбинации.

Примеры пищевых полимеров включают, но не ограничиваются ими, микрокристаллическую целлюлозу, простые эфиры целлюлозы, ксантан, их производные и их комбинации.

Примеры экстрактов морских водорослей включают, но не ограничиваются ими, альгинат натрия, каррагинаны, их производные и их комбинации.

Экстракты наземных растений включают, но не ограничиваются ими, конжак, пектин, арабиногалактан, их производные и их комбинации.

Конкретные пленкообразующие агенты включают пуллулан, альгинат натрия, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу и метилгидроксицеллюлозу (МНС).

Термин "растворитель" в большинстве случаев относится к жидкостям, которые растворяют растворенные вещества. Растворитель может применяться для растворения пленкообразующих агентов и других вспомогательных веществ для приготовления пленкообразующих композиций по данному изобретению. Растворители включают, но не ограничиваются ими, деминерализованную/дистиллированную воду, этиловый спирт, изопропиловый спирт, метилэтилкетон, ацетат пропиленгликольметилового эфира, диметилацетамид, монопропиловый эфир этиленгликоля и толуол. Сублингвальная пленка по данному изобретению может содержать растворитель в количестве до около 1 мас. %.

Термин "стабилизирующий агент" в большинстве случаев относится к агенту, который придает стабильность композиции в течение ее срока годности. Стабилизирующие агенты по данному изобретению могут включать, например, эмульгаторы масла/воды и ароматизаторы. Эффективное количество стабилизирующего агента в композиции по данному изобретению может составлять, например, в диапазоне от около 0 до около 45 мас. %, более конкретно, от около 4 до около 25 мас. % композиции. Примеры пригодных стабилизирующих агентов по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, гуммиарабик, микрокристаллическую целлюлозу, каррагинан, ксантановую камедь, камедь рожкового дерева, их производные и их комбинации. Конкретные стабилизирующие агенты по данному изобретению включают гуммиарабик и микрокристаллическую целлюлозу.

"Дезинтегранты" могут способствовать растворению съедобных пленок, что обеспечивает быстрое проявление эффекта указанной пленки. Пригодные дезинтегранты для применения в съедобной пленке по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, альгиновую кислоту, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Специальные дезинтегранты, известные как супердезинтегранты, также пригодны для применения использования в съедобной пленке по данному изобретению. Супердезинтегранты включают сшитые полимеры (например, кросповидон), сшитые крахмалы (например, гликолят крахмала натрия) и сшитые целлюлозы (например, модифицированная карбоксиметилцеллюлоза, такая как кроскармеллоза). Эти супердезинтегранты являются нерастворимыми в воде и в большинстве других растворителей, обладают свойствами быстрого набухания и хорошо поглощают воду с высоким капиллярным действием, что приводит к быстрой дезинтеграции. Их нерастворимость во многих растворителях также означает, что они позволяют изготавливать сублингвальные композиции по данному изобретению в одноэтапном процессе в противоположность дорогостоящим многоэтапным процессам.

Дезинтегранты или супердезинтегранты в целях удобства присутствуют в сублингвальной композиции по данному изобретению (например, в съедобной пленке) в количестве от около 1 до около 10 мас. %, более конкретно, от около 1 до около 5 мас. % указанной композиции.

"Эмульгаторы", пригодные для применения в съедобной пленке по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гуммиарабик, каррагинан, триэтанолламин стеарат, соединения четвертичного аммония, аравийскую камедь, желатин, лецитин, бентонит, вигум, их производные и их комбинации. Эмульгаторы можно применять в композиции по данному изобретению в количестве до около 40 мас. %, более конкретно, до около 25 мас. % указанной композиции. Эмульгатор может быть стабилизатором, создавая эмульсию масла/вода, инкапсулирующую летучие масла и ароматизаторы, тем самым, по существу, действующую как закрепитель вкуса. Конкретным эмульгатором для применения использования в съедобной пленке по данному изобретению является гуммиарабик.

"Пластифицирующий агент" или "пластификатор" можно применять для улучшения гибкости и уменьшения хрупкости композиции съедобной пленки по данному изобретению. Пластифицирующий

агент может в целях удобства составлять до около 30 мас.%, например, до около 15 мас.% указанной композиции. Примеры пригодных пластификаторов включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сорбит, триацетин, моноацетин, диацетин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, гидролизаты гидрированного крахмала, кукурузные сиропы, низкомолекулярные пропиленгликоли, производные фталата, такие как диметил, диэтил и дибутил фталат, производные цитрата, такие как трибутил, триэтил, ацетилцитрат, касторовое масло и их производные, а также их комбинации. Конкретные пластифицирующие агенты по данному изобретению включают сорбит и глицерин.

В большинстве случаев термин "консервант" относится к вспомогательному веществу, применяемому для уничтожения микроорганизмов или предотвращения, ингибирования или замедления их роста и размножения, и включается в продукт в концентрации, достаточной только для предотвращения порчи продукта или роста непреднамеренно добавленных микроорганизмов. Пригодный консервант включает, но не ограничивается этим, метилпарабен, пропилпарабен и бензоат натрия. В целях удобства консервант может присутствовать в композиции в количестве от около 0,001 до около 10 мас.% указанной композиции.

В большинстве случаев термин "подсластитель" относится к вспомогательному веществу, применяемому для придания сладости фармацевтической композиции. Пригодные подсластители для применения в композиции по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, сахарин натрия, сорбит и сахарозу. В целях удобства подсластитель может присутствовать в композиции в количестве от около 5 до около 20 мас.% указанной композиции.

В большинстве случаев термин "окрашивающий агент" или "краситель" относится к вспомогательному веществу, применяемому для придания цвета фармацевтической композиции. Пригодные красители включают, но не ограничиваются этим, FD & C красный № 3, FD & C красный № 20, FD & C желтый № 6, FD & C синий № 2, D & C зеленый № 5, D & C оранжевый № 5, D & C красный № 8, другие красители F. D. & C, карамель, красный оксид железа(III) и натуральные красители, такие как экстракт кожицы винограда, порошок красной свеклы, бета-каротин, аннато, кармин, куркума или паприка. В целях удобства краситель может присутствовать в композиции в количестве от около 0,001 до около 10 мас.% указанной композиции.

В большинстве случаев термин "вкусовой агент" или "ароматизатор" относится к вспомогательному веществу, применяемому для придания приятного вкуса (и часто также запаха) фармацевтической композиции. Пригодные ароматизаторы включают, но не ограничиваются этим, синтетические ароматизирующие масла, вкусоароматические добавки, натуральные масла, экстракты целых растений или их частей, таких как листья, цветы, фрукты или их комбинации. Примеры включают в себя коричное масло, масло винтергрина, масло перечной мяты, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, тимьяновое масло, масло из листьев кедра, масло мускатного ореха, масло шалфея, масло горького миндаля и масло кассии. Другие пригодные ароматизаторы включают ванильное масло, масло из плодов цитрусовых, такое как масло лимона, апельсина, винограда, лайма или грейпфрута, и фруктовые эссенции, такие как яблочная, грушевая, персиковая, клубничная, малиновая, вишневая, сливовая, ананасовая или абрикосовая эссенция. Ароматизаторы, представляющие особый интерес для применения в композиции по данному изобретению, включают коммерчески доступные апельсиновый, виноградный, вишневый ароматизаторы, ароматизатор жевательной резинки и их смеси. Количество применяемого ароматизатора будет зависеть от ряда факторов, включая желаемый органолептический эффект. Конкретные ароматизаторы включают виноградный и вишневый ароматизаторы, а также ароматизаторы плодов цитрусовых, такие как апельсиновый ароматизатор. В целях удобства ароматизатор может присутствовать в композиции в количестве от около 0,001 до около 10 мас.% указанной композиции.

Термин "агент, вызывающий слюноотделение" представляет собой агент, который способствует большему слюноотделению во время применения композиции по данному изобретению. Это может быть важной особенностью, если композиция предназначена для приема пациентом без помощи воды, чтобы облегчить прохождение указанной композиции в желудок пациента. Агентом, вызывающим слюноотделение, может быть, например, эмульгатор или пищевая кислота, которая инициирует слюноотделение во рту пациента. Примеры эмульгаторов, применяемых в качестве агентов, вызывающих слюноотделение, включают алкиларилсульфонаты, алкилсульфаты, сульфированные амиды и амины, сульфатированные и сульфированные сложные эфиры и простые эфиры, алкилсульфонаты, полиэтоксифированные сложные эфиры, моно-, ди- и триглицериды, эфиры моноглицерида и диацетил-винной кислоты, полиглицериновые сложные эфиры, сложные эфиры сорбитана и этоксилаты, лактилированные сложные эфиры, фосфолипиды, такие как лецитин, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана, сложные эфиры пропиленгликоля, сложные эфиры сахарозы и их смеси. Указанный эмульгатор может быть либо насыщенным, либо ненасыщенным. Следует отметить, что некоторые эмульгаторы, являющиеся агентами, вызывающими слюноотделение, могут также выполнять функцию связующих веществ. Примеры пищевых кислот, применяемых в качестве агентов, вызывающих слюноотделение, включают лимонную кислоту, яблочную кислоту, тартрат, пищевые соли, такие как хлорид натрия и заменители соли, хлорид калия и их смеси. Количество агента, вызывающего слюноотделение и присутствующего в сублингвальной пленке по данному изобретению, может в целях удобства составлять до около 15 мас.% конечной композиции, напри-

мер, в диапазоне от около 0,3 до 0,4 мас.% указанной композиции.

В большинстве случаев термин "антиоксидант" относится к вспомогательному веществу, применяемому для ингибирования окисления и, таким образом, предотвращения разрушения активных агентов в результате окислительных процессов. Пригодные антиоксиданты включают, например, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, лимонную кислоту, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия, ЭДГК и эдетат натрия. В целях удобства антиоксидант может присутствовать в композиции в количестве от около 0,001 до около 2 мас.% указанной композиции.

В большинстве случаев термин "усилитель проницаемости" относится к вспомогательному веществу, применяемому для усиления проникновения активного агента в клеточные мембраны или усиления локальной/системной абсорбции активного агента. Усилители проницаемости, которые можно применять в данном изобретении, включают, но не ограничиваются ими, солюбилизаторы, такие как спирты, полиэтиленгликоли, хелатообразующие агенты (например, циклодекстрины), лаурат сахарозы или олеат сахарозы. В целях удобства усилитель проницаемости присутствовал в количестве от около 0,1 до около 5 мас.% указанной композиции.

В одном варианте осуществления данного изобретения сублингвальная фармацевтическая композиция по данному изобретению включает усилитель проницаемости через слизистую оболочку, пригодный для усиления абсорбции указанной композиции через слизистую оболочку.

Сублингвальные составы дексмететомидина (такие как спреи, капли и т.п.) могут быть приготовлены путем смешивания соответствующих количеств вышеуказанных ингредиентов в соответствии со стандартными принципами надлежащей производственной практики. Относительные количества каждого ингредиента не должны нарушать желаемые фармакологические и фармакокинетические свойства получаемого состава.

Сублингвальные пленки дексмететомидина по данному изобретению могут быть в целях удобства приготовлены с помощью технологии PharmFilm® (находящейся в собственности компании MonoSol) или технологии, находящейся в собственности компании ARx LLC. Различные патенты и патентные заявки включены в данный документ в полном объеме и включают патенты или публикации США № 9585961, 7470397, 7727466, 9248146, 9545376, 2017-0087084, 9662297, 9662301, 2017-0246108, 2017-0252294, 9441142, закреплённые за ARx LLC, и 7425292, 7357891, 8663687, 8685437, 7897080, 8241661, 8617589, 8936825, 9561191, 9303918, 9346601, 8282954, 7972618, 9073294, закреплённые за Monosol Rx.

При изготовлении сублингвальной пленки по данному изобретению активный агент, например дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль, пленкообразующие агенты и, необязательно, один или большее количество носителей и/или вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из улучшителя вкуса, пластификатора, стабилизатора, сурфактанта, консерванта, подсластителя, красителя, ароматизатора, эмульгатора, дезинтегранта, агента, вызывающего слюноотделение, антиоксиданта, усилителя проницаемости, растворяют в совместимом растворителе для образованием пленкообразующей композиции. Совместимые растворители включают воду, спирты, такие как этанол, этилацетат, ацетон и их смеси. Пленкообразующую композицию наносят на съёмный носитель и сушат для формирования листа/пленки. Материал носителя должен иметь поверхностное натяжение, которое позволяет пленочному раствору равномерно распределяться по намеченной ширине носителя без впитывания, чтобы сформировать разрушающую связь между подложками носителя пленки. Примеры пригодных материалов носителя включают стекло, нержавеющей сталь, тефлон и пропитанную полиэтиленом бумагу. Сушку пленки можно проводить при высокой температуре с применением сушильной печи, сушильной камеры, вакуумной сушилки или любого другого пригодного сушильного оборудования, которое не оказывает отрицательного влияния на ингредиенты, из которых состоит пленка. Сублингвальная пленка по данному изобретению также может быть приготовлена с помощью других хорошо известных способов, например с помощью экструзии (например, экструзии горячего расплава, экструзии твердой дисперсии), литья (например, литья в твердое или полутвердое состояние), способов прокатки и т.п.

#### V. Введение.

В одном аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция, содержащая альфа-2-адренергический агонист или его фармацевтически приемлемую соль, вводимую субъекту в количестве, достаточном для эффективного лечения ажитации. Количество альфа-2 адренергического агониста является достаточным для эффективного лечения ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта. Альфа-2 адренергический агонист может быть в целях удобства доставлен "по мере необходимости" в организм субъекта-животного (например, человека) в одной, двух или более дозах в день. Указанную композицию также можно вводить в виде единичной дозированной лекарственной формы или множества лекарственных форм.

В другом аспекте данного изобретения предлагается сублингвальная композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводимую субъекту в количестве, достаточном для эффективного лечения ажитации. В конкретном аспекте количество применяемого дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли является достаточным для эффективного лечения



ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта. Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть в целях удобства доставлены "по мере необходимости" в организм субъекта-животного (например, человека) в одной, двух или большем количестве доз в день.

Указанную композицию также можно вводить в виде единичной дозированной лекарственной формы или множества лекарственных форм.

После введения композиции по данному изобретению субъекту терапевтический (т.е. противоажитационный) эффект может начаться в течение около 60 мин (например, в течение около 30, 20, 15, 10, 5, 3, 2 или 1 мин) после введения или в течение около 30 с после введения. Признаки ажитации также могут быть устранены в течение от около 1 до около 60 мин после введения и, более типично, в течение от около 5 до около 30 мин. Вторая доза композиции по данному изобретению может быть введена субъекту, если признаки ажитации не уменьшаются в течение около 60 мин.

Протоколы лечения могут включать один или большее количество интервалов введения дозы (например, два или большее количество интервалов введения дозы, пять или большее количество интервалов введения дозы или десять или большее количество интервалов введения дозы). В зависимости от физиологии субъекта и желаемого терапевтического эффекта, продолжительность интервалов введения дозы и протоколы лечения в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения могут варьироваться.

Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде сублингвальной композиции для лечения ажитации или признаков ажитации либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с одним или большим количеством других активных агентов. При применении в комбинации активные агенты могут быть составлены либо в виде одной композиции, либо в виде двух или большего количества отдельных композиций, которые можно вводить одновременно, последовательно или через определенный промежуток времени.

В случаях, когда дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со вторым активным агентом для лечения ажитации или признаков ажитации, весовое отношение соответственно дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли ко второму активному агенту может в большинстве случаев находиться в диапазоне от около 1:2 до около 1:2,5; от около 1:2,5 до около 1:3; от около 1:3 до около 1:3,5; от около 1:3,5 до около 1:4; от около 1:4 до около 1:4,5; от около 1:4,5 до около 1:5; от около 1:5 до около 1:10; и от около 1:10 до около 1:25. Например, весовое соотношение может, в частности, составлять от около 1:1 до около 1:5; от около 1:5 до около 1:10; от около 1:10 до около 1:15; или от около 1:15 до около 1:25.

В альтернативном варианте, весовое соотношение соответственно второго активного агента к дексмететомидину или его фармацевтически приемлемой соли может находиться в диапазоне от около 2:1 до около 2,5:1; от около 2,5:1 до около 3:1; от около 3:1 до около 3,5:1; от около 3,5:1 до около 4:1; от около 4:1 до около 4,5:1; от около 4,5:1 до около 5:1; от около 5:1 до около 10:1; и от около 10:1 до около 25:1. Например, весовое отношение соответственно второго активного агента к дексмететомидину или его фармацевтически приемлемой соли может, в частности, находиться в диапазоне от около 1:1 до около 5:1; от около 5:1 до около 10:1; от около 10:1 до около 15:1; или от около 15:1 до около 25:1.

Следует понимать, что все диапазоны между указанными диапазонами также охватываются в данном документе и составляют дополнительные конкретные аспекты этого изобретения.

#### VI. Режим дозирования.

Применяемый режим дозирования может зависеть от нескольких факторов, таких как тип ажитации, подлежащей лечению, тяжесть признаков и то, является ли ажитация следствием основного заболевания.

Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводиться животному (например, человеку) сублингвально в любой пригодной дозе. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанная доза для человека может составлять от около 3 до около 100 мкг (например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг). Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить человеку сублингвально в любой пригодной дозе. В некоторых вариантах доза для человека может составлять от около 0,05 до около 1,5 мкг/кг веса субъекта. Примеры пригодных доз включают от около 0,1 до около 1 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,5 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,4 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,3 мкг/кг, от около 0,1 до около 0,2 мкг/кг, около 0,07 мкг/кг, около 0,05 мкг/кг,

около 0,1 мкг/кг, около 0,2 мкг/кг, около 0,3 мкг/кг, около 0,4 мкг/кг, около 0,5 мкг/кг, около 0,6 мкг/кг, около 0,7 мкг/кг, около 0,8 мкг/кг, около 0,9 мкг/кг, около 1,0 мкг/кг, около 1,1 мкг/кг, около 1,2 мкг/кг, около 1,3 мкг/кг, около 1,4 мкг/кг, около 1,5 мкг/кг. Указанную дозу можно вводить один или большее количество раз в день.

#### VII. Варианты осуществления данного изобретения.

Вариант осуществления данного изобретения 1. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления данного изобретения 2. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанный дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в дозе, которая является эффективной для лечения ажитации или признаков ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта.

Вариант осуществления данного изобретения 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, отличающийся тем, что указанная доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от около 3 до около 100 мкг (например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг).

Вариант осуществления данного изобретения 4. Способ по вариантах осуществления 1, 2 или 3, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека.

Вариант осуществления данного изобретения 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, отличающийся тем, что указанная ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием.

Вариант осуществления данного изобретения 6. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбирают из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (ЛВД), деменции, деменции с тельцами Леви (ДТП), посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного нарушения, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейтцфельда-Якоба, множественной системной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Вариант осуществления данного изобретения 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, отличающийся тем, что ажитация является ассоциированной с нейропсихиатрическим состоянием.

Вариант осуществления данного изобретения 8. Способ по варианту осуществления 7, отличающийся тем, что указанное нейропсихиатрическое состояние выбирают из шизофрении, биполярного заболевания (такого как мания, расстройства), делирия и депрессии.

Вариант осуществления данного изобретения 9. Способ по варианту осуществления 5, отличающийся тем, что ажитация является ассоциированной с синдромом вечерней спутанности при деменции или болезни Альцгеймера.

Вариант осуществления данного изобретения 10. Сублингвальная композиция для применения с целью лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация не является периоперационной ажитацией, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей/вспомогательных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 11. Сублингвальная композиция для применения с целью лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей/вспомогательных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 12. Сублингвальная композиция для применения с целью лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с нейропсихиатрическим состоянием, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей/вспомогательных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 13. Сублингвальная композиция для применения с целью лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная ажитация является ассоциированной с синдромом вечерней спутанности при деменции или при болезни Альцгеймера, а указанная сублингвальная композиция содержит эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей/вспомогательных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 14. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 11, отличающаяся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (ЛВД), деменции, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного нарушения, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейтцфельда-Якоба, множественной системной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Вариант осуществления данного изобретения 15. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 14, отличающаяся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбирают из деменции, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Вариант осуществления данного изобретения 16. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 12, отличающаяся тем, что указанное нейropsychиатрическое состояние выбирают из группы, состоящей из шизофрении, биполярного заболевания (такого как мания, расстройство), делирия и депрессии.

Вариант осуществления данного изобретения 17. Сублингвальная композиция по любому из вариантов осуществления 10-16, отличающаяся тем, что указанную композицию выбирают из пленки, капсулы, пластыря, пастилки, геля, спрея, таблетки, жидких капель или тому подобное.

Вариант осуществления данного изобретения 18. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 17, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой пленку.

Вариант осуществления данного изобретения 19. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 18, отличающаяся тем, что пленка является мукоадгезивной по своей природе и обеспечивает быстрое начало действия.

Вариант осуществления данного изобретения 20. Сублингвальная композиция по любому из вариантов осуществления 10-19, отличающаяся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, которая является эффективной для лечения ажитации или признаков ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта.

Вариант осуществления данного изобретения 21. Сублингвальная композиция по варианту осуществления 20, отличающаяся тем, что наблюдаемый уровень седации не превышает 3 по шкале седации Рамсея.

Вариант осуществления данного изобретения 22. Сублингвальная композиция по любому из вариантов осуществления 10-21, отличающаяся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят указанному субъекту (например, человеку) в дозе в диапазоне от около 3 до около 100 мкг (например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг).

Вариант осуществления данного изобретения 23. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом ажитация не является периоперационной ажитацией.

Вариант осуществления данного изобретения 24. Способ по варианту осуществления 23, отличающийся тем, что ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием и/или нейropsychиатрическим состоянием.

Вариант осуществления данного изобретения 25. Способ по варианту осуществления 24, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (ЛВД), деменции, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного нарушения, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейтцфельда-Якоба, множественной системной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича или других связанных нейродегенеративных нарушений.

Вариант осуществления данного изобретения 26. Способ по варианту осуществления 24, отличающийся тем, что нейropsychиатрическое состояние выбирают из группы, состоящей из шизофрении, бипо-

лярного заболевания (например, биполярного расстройства или биполярной мании), делирия и депрессии.

Вариант осуществления данного изобретения 27. Способ по любому из вариантов осуществления 23-26, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации поддаются эффективному лечению без значительного седативного эффекта.

Вариант осуществления данного изобретения 28. Способ по любому из вариантов осуществления 23-27, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, капсулы, пластыря, пастилки, геля, спрея, таблетки, жидких капель и или тому подобное.

Вариант осуществления данного изобретения 29. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом указанная ажитация является ассоциированной с АМБ/СТАЦ процедурами (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры).

Вариант осуществления данного изобретения 30. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом указанная ажитация является ассоциированной с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 31. Способ по варианту осуществления 29 или 30, отличающаяся тем, что указанный дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в дозе, которая является эффективной для лечения указанной ажитации или признаков ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта.

Вариант осуществления данного изобретения 32. Способ по варианту осуществления 31, отличающийся тем, что указанная доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от около 3 до около 100 мкг (например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг).

Вариант осуществления данного изобретения 33. Композиция или способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один, два или три раза в день или "по мере необходимости".

Вариант осуществления данного изобретения 34. Композиция или способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят таким образом, что он оказывает терапевтическое действие менее чем за около 60 мин, особенно в течение от около 30 с до около 30 мин.

Вариант осуществления данного изобретения 35. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий сублингвальное введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления данного изобретения 36. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества альфа-2-адренергического агониста или его фармацевтически приемлемой соли, при этом указанный альфа-2-адренергический агонист вводят сублингвально в дозе, которая является эффективной для лечения ажитации или признаков ажитации, не вызывая при этом значительного седативного эффекта.

Вариант осуществления данного изобретения 37. Способ по варианту осуществления 35 или 36, отличающийся тем, что указанная доза альфа-2-адренергического агониста находится в диапазоне от около 3 до около 100 мкг (например, от около 5 до около 100 мкг, от около 5 до около 90 мкг, от около 5 до около 85 мкг, от около 5 до около 80 мкг, от около 5 до около 75 мкг, от около 5 до около 70 мкг, от около 5 до около 65 мкг, от около 5 до около 60 мкг, от около 5 до около 55 мкг, от около 5 до около 50 мкг, от около 5 до около 45 мкг, от около 5 до около 40 мкг, от около 5 до около 35 мкг, от около 5 до около 30 мкг, от около 5 до около 25 мкг, от около 5 до около 20 мкг, от около 5 до около 15 мкг, от около 5 до около 10 мкг, меньше чем 10 мкг (например, около 5, 6, 7, 8 или 9 мкг), около 10 мкг, около 12 мкг, около 14 мкг, около 15 мкг, около 16 мкг, около 18 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 50 мкг).

Вариант осуществления данного изобретения 38. Способ по вариантам осуществления 35, 36 или 37, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека.

Вариант осуществления данного изобретения 39. Способ по любому из вариантов осуществления 35-38, отличающийся тем, что указанная ажитация является ассоциированной с нейродегенеративным заболеванием.

Вариант осуществления данного изобретения 40. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание выбирают из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (ЛВД), деменции, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного нарушения, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейтцфельда-Якоба, множественной системной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Вариант осуществления данного изобретения 41. Способ по любому из вариантов осуществления 35-38, отличающийся тем, что ажитация является ассоциированной с нейропсихиатрическим состоянием.

Вариант осуществления данного изобретения 42. Способ по варианту осуществления 41, отличающийся тем, что указанное нейропсихиатрическое состояние выбирают из шизофрении, биполярного заболевания (такого как мания, расстройства), делирия и депрессии.

Вариант осуществления данного изобретения 43. Способ по варианту осуществления 39, отличающийся тем, что ажитация является ассоциированной с синдромом вечерней спутанности при деменции или болезни Альцгеймера.

Вариант осуществления данного изобретения 44. Способ по любому из вариантов осуществления 35-38, отличающийся тем, что указанная ажитация является ассоциированной с АМБ/СТАЦ процедурой (например, МРТ, КТ или КТ-скан, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие стоматологические процедуры)

Вариант осуществления данного изобретения 45. Способ по любому из вариантов осуществления 35-38, отличающийся тем, что указанная ажитация является ассоциированной с абстинентным синдромом, возникающим при отмене приема алкоголя и психоактивных веществ.

Вариант осуществления данного изобретения 46. Способ по любому из вариантов осуществления 35-38, отличающийся тем, что указанные альфа-2 адренергические агонисты включают, но не ограничиваются этим, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, ксилазин, тизанидин, медетомидин, дексмететомидин, метилдопу, метилнорепинефрин, фadolмидин, йодоклонидин, апраклонидин, детомидин, лофексидин, амитраз, мивазерол, азепексол, талипексол, рилменидин, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетрагидрозолин, трамазолинидин, трамазолин, талипексол, ромифидин, пропилгекседрин, норфенефрин, октопамин, моксонидин, лидамидин, толонидин, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-аминометилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион, а также и 4-(3-гидрокси-метилциклогекс-3-энилметил)-1,3-дигидроимидазол-2-тион или их фармацевтически приемлемые соли.

Варианты осуществления, приведенные выше, не предназначены для ограничения, и при практическом применении данного изобретения могут быть предусмотрены альтернативные или дополнительные варианты его осуществления.

#### VIII. Примеры.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, а не в целях ограничения.

##### Пример 1.

Состав 1. Сублингвальная таблетка.

Таблица 1

Композиция для типового состава сублингвальной таблетки, используемой для сублингвальной доставки

Ингредиенты	Количество	Диапазоны
Дексмететомидин HCl (эквивалентно основанию)	50 микрограмм	
Повидон	5,0 мг	1,0 - 10,0 %
Кроскармеллоза натрия	7,0 мг	5 - 15 %
Сукралоза	1,0 мг	0,05 - 3,0 %
Стеарат магния	0,75 мг	0,1 - 2,0 %
Тальк	0,75 мг	0,1 - 2,0 %
Маннитол	q. s 75,0 мг	q. s. 100 %
Вода	q. s	

Процесс изготовления.

Гидрохлорид дексмететомидина и вспомогательные вещества, такие как связующий агент и подсластитель, растворяют/диспергируют в фармацевтически приемлемом растворителе (предпочтительно в воде) и этот раствор применяют для гранулирования просеянной смеси всех других ингредиентов, кроме смазывающего агента и агента, способствующего скольжению, в пригодном смесителе/грануляторе. За-

тем гранулы сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем или в другой пригодной сушилке, такой как лотковая сушилка. Затем высушенные гранулы сортируют по размеру в quadro-ко-дробилке или мульти-дробилке. Затем гранулы определенного размера загружают в пригодный блендер, такой как V-блендер, и смазывают стеаратом магния и тальком, после чего конечную смазанную смесь применяют для прессования в таблетки определенных размеров с помощью соответствующего оборудования.

Состав 2. Сублингвальная пленка.

Таблица 2

Композиция для типового состава сублингвальной пленки,  
используемой для сублингвальной доставки

Ингредиенты	Количество	Диапазоны
Дексмететомидин HCl (эквивалентно основанию)	50 микрограмм	
Полиэтиленоксид	5,0 мг	3 – 25 %
Полиэтиленгликоль	5,0 мг	3 – 25 %
Сукралоза	0,2 мг	0,05 - 3,0 %
Ароматизатор	q. s.	0,01 – 1,0 %
Краситель	q. s.	0,01 – 1,0 %
Повидон	q. s. 50 мг	q. s. 100 %

Процесс изготовления.

Дексмететомидина гидрохлорид вместе с пленкообразующими полимерами и другими вспомогательными веществами растворяют/диспергируют в фармацевтически приемлемом растворителе (предпочтительно в воде) и полученный раствор затем наносят (распределяют/отливают) на инертный покровный слой. Полимерный слой, содержащий дексмететомидина гидрохлорид, затем сушат, отделяют и нарезают на части подходящих размеров с применением соответствующих матриц/инструментов, а затем упаковывают в соответствии с требованиями.

Состав 3. Сублингвальный спрей.

Таблица 3

Композиция для типового состава сублингвального спрея,  
используемого для сублингвальной доставки

Ингредиенты	Количество	Диапазоны
Дексмететомидин HCl (эквивалентно основанию)	50 микрограмм	
Пропиленгликоль	10 мкл	1,0 - 40,0 %
Спирт	5 мкл	1,0 - 40,0 %
Кислота лимонная	0,2 мг	0,1 – 10 %
Мята перечная	1 мкл	0,05 - 3,0 %
Очищенная вода	q. s. 100 мкл	q. s. 100 %

Процесс изготовления.

Дексмететомидина гидрохлорид вместе со всеми другими вспомогательными веществами смешивают в соответствующем порядке. Полученный раствор/дисперсию затем заполняют в баллончики с распылителем, используя соответствующее оборудование. Затем баллончики оснащаются дозирующими насадками, в результате чего после приведения их в действие каждый раз доставляется определенное количество дексмететомидина.

Состав 4. Сублингвальные жидкие капли.

Таблица 4

Композиция для типовых сублингвальных жидких капель,  
применяемых для сублингвальной доставки

Ингредиенты	Количество
Дексмететомидин HCl (эквивалентно основанию)	10 мг
Физиологический солевой раствор (0,9 % хлорида натрия)	q. s

Процесс изготовления.

Дексмететомидина гидрохлорид (номер по каталогу SML0956) растворяли в физиологическом солевом растворе для получения концентрации 1 мг/мл сублингвальных капель.

Пример 2.

Оценка эффекта сублингвального и внутривенного введения дексмететомидина гидрохлорида в модели ажитации или агрессии "чужак-резидент" у крыс с применением различных доз.

Модель "чужак-резидент" является хорошо известной доклинической моделью агрессии и ажитации и позволяет спонтанно и естественно выражать как агрессию нападения/ажитацию, так и защитное поведение у лабораторных грызунов в полуприродных лабораторных условиях. Когда грызуны подвергаются контакту с новым самцом в среде их домашней клетки, они воспринимают нового самца как "чужака" и демонстрируют формы защитного поведения, такие как аногенитальное обнюхивание, преследование, кусание и нападение (Nelson et al., ILAR Journal (2000), 41(3):153-162).

Материалы и способы.

Животные: В качестве самцов-резидентов использовали 12-13-недельных самцов крыс линии Вистар весом 380-400 г. В качестве "чужаков" использовали самцов крыс 7-8 недель весом от 280 до 300 г. Крыс-резидентов содержали с самками крыс в течение 8 дней для установления территориальности. Крыс-чужаков содержали в группах по три особи с другими крысами-самцами аналогичного возраста/веса тела. Все животные содержались в контролируемой среде с температурой  $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ , влажностью  $50\pm 20\%$ , циклом свет/темнота по 12 ч каждый и 15-20 сменами свежего воздуха в час и имели свободный доступ к пище и воде. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с руководящими принципами Комитета по контролю и наблюдению за экспериментами на животных (CPCSEA), Международной ассоциации оценки и аккредитации лабораторных исследований на животных Федерального правительства Индии (AAALAC).

Анализируемый состав: Требуемое количество состава 4 гидрохлорида дексмететомидина взвешивали и делали серийные разведения для получения соответствующих доз согласно табл. 5. Разведения готовили свежими каждый день до введения дозы, применяя с этой целью 0,9% физиологический солевой раствор из состава 4 для всего исследования.

Порядок проведения эксперимента: После акклиматизации в течение 3-5 дней каждого самца-резидента помещали на 8 дней с крысой-самкой. В день 8 анализировали основную агрессию у самцов-резидентов, подвергая их контакту с "крысой-чужаком" в течение 10 мин. Для исследования использовались только те животные, которые продемонстрировали агрессию в этом тесте основной агрессии. Эти животные были затем рандомизированы с помощью способа стратификации по весу тела. Во время рандомизации изменение веса животных не превышало 20% от среднего веса тела в группе. Животные содержались вместе с самкой крысы в течение дополнительного дня. В день 9 животного-резидента спаривали с животным-чужаком соответствующего веса, так что вес тела резидента всегда был больше, чем у чужака. Это должно было способствовать доминирующему, агрессивному поведению у животных-резидентов. После рандомизации животным присваивали постоянный номер. Клетки идентифицировали по карточкам с указанием номера исследования, кода исследования, номера группы, пола, дозы, номера клетки и номера животного.

Самцам-резидентам крыс вводили разные дозы дексмететомидина гидрохлорида (Dex) за 15 мин до анализа поведения сублингвально или внутривенно (табл. 5). Для сублингвального введения крыс держали в одной руке, а тупым шпателем язык перемещали в одну сторону рта. Дексмететомидина гидрохлорид затем вводили сублингвально в форме жидких капель в определенной концентрации с помощью микропипетки и давали возможность абсорбироваться в течение 50-60 с. Диазепам применяли в качестве контрольного соединения и вводили внутривенно. Для группы, получавшей носитель в качестве контроля, применяли 0,9% физиологический солевой раствор, вводимый сублингвально или внутривенно. Группа нормального контроля (НК) не получала никакого лечения.

Поведение крыс-резидентов регистрировали с помощью подвесной видеокамеры в течение 15 мин, а анализ поведения в офлайн режиме проводили с помощью программного обеспечения Noldus Ethovision XT. Чтобы отличить крысу-резидента от крысы-чужака в видеозаписи, крысу-чужака маркировали нетоксичной краской. Для анализа потенциального влияния дексмететомидина гидрохлорида на ажитацию авторы количественно оценили различные поведенческие параметры, такие как аногенитальное обнюхивание, преследование, кусание, нападение и период ожидания перед нападением, а также нейтральные поведенческие параметры, такие как поисковая активность, уход за телом и период неподвижного покоя.

Исследование эффективности: Группы лечения

Группа №	Кол-во животных	Когорта 1 (Сублингвальное введение дозы - состав 4 скорректирован на следующие дозы)	Когорта 2 (Внутривенное введение дозы - дексмедетомидина гидрохлорид в воде или физиологический раствор)
1	8	Нормальный контроль	
2	8	Носитель в качестве контроля	Носитель в качестве контроля
3	8	Дексмедетомидина гидрохлорид (0,5 мкг/кг)	Дексмедетомидина гидрохлорид (0,5 мкг/кг)
4	8	Дексмедетомидина гидрохлорид (1,0 мкг/кг)	Дексмедетомидина гидрохлорид (1,0 мкг/кг)
5	8	Дексмедетомидина гидрохлорид (1,5 мкг/кг)	Дексмедетомидина гидрохлорид (1,5 мкг/кг)
6	8	Дексмедетомидина гидрохлорид (3,0 мкг/кг)	Дексмедетомидина гидрохлорид (3,0 мкг/кг)
7	8	Диазепам (3 мг/кг, в/бр)	

Статистический анализ: Статистический анализ выполняли с помощью валидированного статистического программного обеспечения (GraphPad Prism 6). Данные представлены как среднее  $\pm$  СОС. Для сравнения соответствующих групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (дисперсионный анализ) с последующим "тестом множественного сравнения Даннетта" с 95% доверительным интервалом.  $p < 0,05$  расценивали как значимое.

Результаты: Данное исследование было проведено для оценки эффекта сублингвально/внутривенно вводимых различных доз дексмедетомидина гидрохлорида на ажитированное поведение в модели ажитации или агрессии "чужак-резидент" у крыс.

Эффект сублингвально/внутривенно вводимого дексмедетомидина гидрохлорида на агрессивное/ажитационное поведение в модели "чужак-резидент" у крыс.

Крысы демонстрируют различные защитные ажитированные формы поведения, такие как аногенитальное обнюхивание, преследование, кусание и нападение (показатели ажитированного и агрессивного поведения), когда они подвергаются контакту с новым самцом в своей домашней клетке. Самец-нерезидент воспринимается как чужак, а самец-резидент имеет признаки ажитации и нападает на самца-чужака, чтобы защитить свою территорию. В данных экспериментах крысы, получавшие носитель, продемонстрировали широкий диапазон форм агрессивного поведения, и крыса-чужак подвергалась аногенитальному обнюхиванию, нападению, преследованию и кусанию со стороны резидентной или доминирующей крысы.

Дексмедетомидина гидрохлорид (Dex), вводимый сублингвально, уменьшал частоту и продолжительность этих форм поведения дозозависимым образом (фиг. 1А и 1В). Значительное снижение наблюдалось в показателях преследования и нападения по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Аналогичным образом, внутривенное введение дексмедетомидина гидрохлорида (Dex) снижало все показатели агрессивного и ажитированного поведения (фиг. 1С и 1D). При дозах выше 0,5 мкг/кг наблюдалось значительное снижение аногенитального обнюхивания, кусания и нападения по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель (фиг. 1С и 1D). Эталонное соединение диазепам (3 мг/кг, в/бр) также вызывало значительное снижение всех показателей агрессивного и ажитированного поведения, оцениваемых в этом исследовании (фиг. 1А-1D).

Эффект сублингвально/внутривенно вводимого дексмедетомидина гидрохлорида на период ожидания перед нападением.

В дополнение к изменению частоты и продолжительности нападения самца-резидента авторы также оценили эффект дексмедетомидина гидрохлорида (Dex) на период ожидания перед нападением на крысу-чужака. Авторы наблюдали увеличение периода ожидания перед нападением на крысу-чужака после сублингвального введения дексмедетомидина гидрохлорида (Dex) дозозависимым образом, что указывает на снижение уровня агрессии и ажитации (фиг. 2А). Когда дексмедетомидина гидрохлорид (Dex) вводили внутривенно, аналогичное увеличение периода ожидания перед нападением на крысу-чужака происходило дозозависимым образом, которое было значительным по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, в дозе 3 мкг/кг (фиг. 2В). Животные, получавшие диазепам, продемонстрировали полное отсутствие поведения в форме нападения (фиг. 2А и 2В).

Эффект сублингвально/внутривенно вводимого дексмедетомидина гидрохлорида на нейтральное поведение.

Нейтральное поведение, такое как уход за телом, поисковая активность и период неподвижности/покоя, оценивали после лечения дексмедетомидина гидрохлоридом. После сублингвального введения дексмедетомидина гидрохлорида не наблюдалось никаких существенных изменений, за исключени-



ем снижения поисковой активности, наблюдаемой при дозах 1,5 и 3 мкг/кг (фиг. 3А и 3В), по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель. Аналогично, внутривенное введение дексмететомидина гидрохлорида не оказывало значительного влияния на уход за телом и поисковую активность по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, за исключением дозы 3 мкг/кг. Относительно влияния на период неподвижности/покоя, значительного эффекта сублингвально вводимого дексмететомидина гидрохлорида по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель, не отмечали, хотя внутривенное введение дексмететомидина гидрохлорида значительно увеличивало период неподвижности в дозе 3 мкг/кг (фиг. 3С и 3F). Эталонное соединение диазепам (3 мг/кг, в/бр) значительно снижало частоту и продолжительность всех нейтральных форм поведения, оцениваемых в этом исследовании.

#### Интерпретация.

В данном исследовании авторы изучали потенциал дексмететомидина гидрохлорида относительно снижения агрессии и ажитации в модели "резидент-чужак" у крыс. Модель "резидент-чужак" является хорошо известной доклинической моделью агрессии/ажитации и позволяет спонтанно и естественно выражать как агрессию нападения/ажитацию, так и защитное поведение у лабораторных грызунов в полуприродных лабораторных условиях.

1. Сублингвальное введение дексмететомидина гидрохлорида приводило к дозозависимому снижению некоторых поведенческих показателей агрессии и ажитации, таких как аногенитальное обнюхивание, преследование, нападение и кусание.

2. Значительное увеличение периода ожидания перед нападением крысы-чужака наблюдали в дозозависимом порядке с предшествующим лечением дексмететомидина гидрохлоридом по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель.

3. В нейтральном поведении животных никаких изменений не наблюдалось, что указывает на отсутствие явного тревожного поведения у крыс-резидентов, получавших сублингвально вводимый дексмететомидина гидрохлорид.

4. Из доз, применяемых в данном исследовании (0,5-3 мкг/кг), дозы 1-1,5 мкг/кг (дозы, вводимые сублингвально или внутривенно) эффективно снижали поведенческие показатели агрессии и ажитации без существенного влияния на нейтральное поведение.

Вывод: Дексмететомидина гидрохлорид эффективно снижает различные показатели ажитации и агрессии в модели "резидент-чужак" у крыс. Доза 1-1,5 мкг/кг эффективно снижала поведенческие показатели агрессии и ажитации без существенного влияния на нейтральное поведение. В данном исследовании эффективность сублингвально вводимого дексмететомидина гидрохлорида коррелирует с внутривенным введением дексмететомидина гидрохлорида в этих дозах (табл. 6).

Таблица 6

Группа	Значения p, полученные после статистического сравнения сублингвального и внутривенного пути введения с помощью t-критерия Стьюдента				
	Длительность (сек)				
	Преследование	Кусание	Нападение/борьба	Аногенитальное обнюхивание	Период ожидания перед нападением
НК	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Носитель	0,207	0,069	0,290	0,753	0,136
1 мкг/кг	0,506	0,102	0,204	0,090	0,207
1,5 мкг/кг	0,125	0,059	0,107	0,727	0,508

В сравнении между сублингвальным и внутривенным путем введения гидрохлорида дексмететомидина в дозах 1 и 1,5 мкг/кг никаких существенных различий (т.е. в аналогичных эффектах в результате сублингвального и внутривенного введения) в отношении продолжительности поведенческих показателей агрессии и ажитации (преследование, кусание, нападение, аногенитальное обнюхивание, период ожидания перед нападением) не наблюдали. Статистический анализ выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 и \*\*\*\* p<0,0001.

Сравнение сублингвального и внутривенного путей введения.

Основываясь на эффективных дозах для крыс 1-1,5 мкг/кг, эквивалентные сублингвальные дозы для человека были рассчитаны как составляющие 0,161 и 0,242 мкг/кг. Общая эквивалентная доза для человека весом 60 кг будет составлять 10 и 15 мкг (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>).

Пример 3. Количественная оценка дексмететомидина (0,5-3 мкг/кг) в образцах плазмы крыс методом ЖХ-МС/МС.

Цель: Оценить уровни дексмететомидина в образцах плазмы у крыс, полученных после внутривенного и сублингвального введения животным доз 0,5, 1, 1,5 и 3 мкг/кг.

Забор крови: Для определения концентрации дексмететомидина в плазме крысам (n=3) вводили

гидрохлорид дексмететомидина сублингвально или внутривенно в разных дозах (состав 4 довели до 0,5, 1, 1,5, 3 мкг/кг). Кровь собирали под легкой анестезией изофлураном из ретроорбитального сплетения через 0, 5, 15, 30, 60 и 120 мин после введения дозы. Плазму отделяли и хранили при -80°C до анализа концентрации дексмететомидина.

Материалы и способы.

Приготовление стандартных растворов.

Стандартный исходный раствор гидрохлорида дексмететомидина готовили путем растворения 1,358 мг гидрохлорида дексмететомидина в 1358 мкл воды милли-Q до достижения концентрации 829,071 мг/мл. Рабочие растворы различных концентраций готовили с применением разбавителя (метанол:вода (50:50)% об./об.).

Толбутамид применяли в качестве внутреннего стандарта, и его исходный раствор готовили растворением 25 мг толбутамида в 1000 мкл ДМСО до достижения концентрации 25 мг/мл. Рабочие растворы различных концентраций готовили с применением разбавителя (ацетонитрил:вода (50:50)% об./об.).

Приготовление раствора для SPE и хроматографии:

Подвижная фаза А (10 мм формиата аммония, pH 3,5): Взвешивали 0,6306 г формиата аммония и переносили во флакон для реактивов объемом 1000 мл. К этому добавляли 1000 мл воды милли-Q и pH полученного раствора довели до 3,5 с помощью муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил.

Разбавитель (метанол: вода (50:50)% об./об.): 50 мл метанола смешивали с 50 мл воды милли-Q. Полученный раствор применяли в качестве разбавителя.

Раствор для промывки: 100 мкл аммиака смешивали с 100 мл воды милли-Q. Полученный раствор применяли в качестве раствора для промывки.

Растворитель для элюирования: 100 мкл муравьиной кислоты смешивали с 100 мл ацетонитрила. Полученный раствор применяли в качестве растворителя для элюирования.

Аналитические методы: Образцы анализировали с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II, соединенной с прибором AB Sciex Triple Quad (API-5000). Хроматографическое разделение проводили с применением колонки Agilent Zorbax Eclipse plus C18 (50×2,1 мм, 1,8 мкм) в градиентном режиме. Подвижная фаза состояла из 10 mM формиата аммония с pH 3,5 (подвижная фаза А) и 100% ацетонитрила (подвижная фаза В). Температура колонки составляла 40°C, а скорость потока составляла 0,35 мл/мин. Прибор МС работал в положительном режиме (ESI+). Для анализа 2 мкл образца вводили в прибор ЖХ-МС/МС. Температура автоматического пробоотборника составляла 7°C.

Образцы для контроля качества (КК) готовили в соответствии с табл. 7.

Таблица 7

Дексмететомидин конц (Раствор А) (нг/мл)	Объем раствора А (мкл)	Холодистой пл. плазмы (мкл)	Общий объем (мкл)	Окончательная калибровка Конц (пг/мл)	КК ID
1,114	2	48	50	44,571	LQC
371,424	2	48	50	14856,962	MQC
928,560	2	48	50	37142,406	HQC

Приготовление образцов.

Для приготовления образцов применяли 96-луночный планшет WCX SPE. Для экстракции применяли 50 мкл образца плазмы. Наряду с исследуемыми образцами, также обрабатывали один набор линейности и два набора контроля качества (КК).

Предварительная обработка образцов: К 50 мкл плазмы добавляли 10 мкл рабочего раствора толбутамида (толбутамид 250 нг/мл). После перемешивания добавляли 50 мкл буферного раствора (10 mM формиат аммония, pH 3,5). Содержимое перемешивали вихревым способом и загружали на предварительно обработанный планшет SPE.

Анализ ЖХ-МС/МС.

После помещения картриджей в установку SPE с отрицательным давлением их кондиционировали путем пропускания 200 мкл 100% метанола, а затем 200 мкл воды. Предварительно обработанные образцы плазмы затем загружали в предварительно кондиционированные картриджи.

После загрузки предварительно обработанных образцов плазмы картриджи промывали с применением 100 мкл 0,1% раствора аммиака. В конце связанный аналит элюировали с применением 50 мкл 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Этот этап повторяли дважды для полного элюирования. Конечный объем элюента составлял 100 мкл. К 100 мкл элюента добавляли 50 мкл 10 mM формиата аммония (pH 3,5), образцы перемешивали вихревым способом и переносили в 96-луночный планшет для ВЭЖХ (Agilent) и представляли для анализа методом ЖХ-МС/МС. Для анализа ЖХ-МС/МС вводили 2 мкл образца. Калибровочные стандарты и КК обрабатывались так же, как и для исследуемых образцов.

Средние концентрации дексмететомидина в плазме в различных образцах плазмы крыс в различные моменты времени определяли методом ЖХ-МС/МС с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.2

(табл. 8 и фиг. 4А и 4В) с калибровочной кривой в диапазоне 0,011-53,061 нг/мл, приготовленные в холодной плазмы крысы. Калибровочную кривую подгоняли с помощью линейной регрессии. Концентрации в КК и тестовых образцах (пг/мл) получали из программного обеспечения Analyst на основе калибровочной кривой. Критерии приемлемости для калибровочной кривой и КК были следующими:

1) по меньшей мере 75% ненулевых калибровочных стандартов должны быть включены в калибровочную кривую со всеми обратными расчетными концентрациями в пределах отклонения  $\pm 20\%$  от номинальной концентрации (за исключением нижнего уровня количественного определения, LLOQ, где отклонение  $\pm 20\%$  приемлемо);

2) коэффициент корреляции (r) калибровочной кривой должен быть больше или равен 0,99;

3) по меньшей мере две трети (4 из 6) образцов КК должны быть в пределах  $\pm 20\%$  относительной погрешности (точность).

Результаты.

Таблица 8

Средние концентрации в плазме крыс после сублингвального или внутривенного введения дексмететомидина гидрохлорида в различных дозах

Группы сублингвальным введением (I-IV)	Средняя концентрация в пг/мл в различные моменты времени после введения дозы						Группы внутривенным введением (V-VIII)	Концентрация в пг/мл в различные моменты времени после введения дозы.					
	0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин		0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	60 мин	120 мин
I - Dex. HCl 0,5 мкг/кг, с/л	BLQ	48 ± 30,4	51 ± 29,1	87 ± 89,7	17 ± 0,7	BLQ	V - Dex. HCl 0,5 мкг/кг, в/в	BLQ	70 ± 7,2	46 ± 14,2	35 ± 4,9	19 ± 3,5	BLQ
II - Dex. HCl 1 мкг/кг, с/л	BLQ	51 ± 44,7	47 ± 22,4	43 ± 13,5	13 ± 2,8	19 ± 7,07	VI - Dex. HCl 1 мкг/кг, в/в	BLQ	174 ± 12,5	90 ± 12,1	45 ± 1,7	63 ± 58,0	BLQ
III - Dex. HCl 1,5 мкг/кг, с/л	BLQ	84 ± 37,7	27 ± 7,1	31 ± 5,5	37 ± 16,3	36 ± 6,36	VII - Dex. HCl 1,5 мкг/кг, в/в	BLQ	158 ± 56,1	114 ± 1,7	65 ± 11,0	31 ± 10,3	21 ± 8,89
IV - Dex. HCl 3 мкг/кг, с/л	BLQ	71 ± 52,0	42 ± 13,0	160 ± 117,9	96 ± 21,5	93 ± 53,95	VIII - Dex. HCl 3 мкг/кг, в/в	BLQ	471 ± 24,9	266 ± 31,6	139 ± 18,0	84 ± 17,4	34 ± 9,61

BLQ: ниже самого низкого предела количественного определения анализа (LOQ: 0,05 нг/мл);

с/л: сублингвально;

в/в: внутривенно.

Данные выражены как среднее  $\pm$  CO.

Интерпретация и выводы.

После сублингвального введения дексмететомидина гидрохлорида наблюдался дозозависимый эффект на концентрации в плазме при применении доз в диапазоне 0,5-3 мкг/кг (фиг. 4А, табл. 8).

После внутривенного введения дексмететомидина гидрохлорида наблюдался дозозависимый эффект на концентрации в плазме при применении доз в диапазоне 0,5-3 мкг/кг (фиг. 4В, табл. 8).

Дозы 1 и 1,5 мкг/кг эффективно снижали различные показатели ажитации и агрессии, не оказывая значительного влияния на нейтральное поведение. Концентрации в плазме после введения дозы 1 мкг/кг (сублингвально и внутривенно) в интервале от 15 до 30 мин (время, соответствующее времени поведенческого ответа, наблюдаемого в исследовании эффективности; препарат вводили за 15 мин до анализа поведения на предмет ажитации, и животное наблюдали в течение 15 мин) находились в диапазоне от  $43 \pm 13,5$  до  $90 \pm 12,1$  пг/мл (табл. 8). Аналогично, концентрации в плазме после введения дозы 1,5 мкг/кг (сублингвально и внутривенно) в интервале от 15 до 30 мин варьируют от  $27 \pm 7,1$  до  $114 \pm 1,7$  пг/мл (табл. 8).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ажитации у ажитированного субъекта, включающий введение в слизистую оболочку рта указанного субъекта эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, не вызывающих при этом значительного седативного эффекта в течение около 60 мин после введения, при этом ажитация является ассоциированной с биполярным расстройством.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из пленки, капсулы, пластыря, пастилки, геля, спрея, таблетки и жидких капель.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный дексмететомидин или его фармацевтиче-

ски приемлемую соль вводят в дозе в диапазоне от около 3 до около 100 мкг.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанная доза составляет от около 5 до около 30 мкг.

5. Способ по пп.1-4, отличающийся тем, что ажитация включает агрессию.

6. Способ по пп.1-4, отличающийся тем, что ажитация является острой ажитацией.

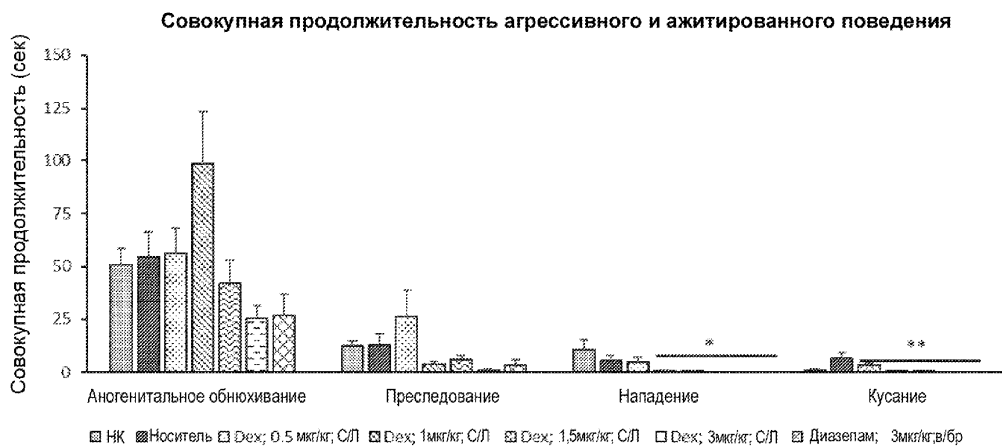
7. Способ по пп.1-4, отличающийся тем, что ажитация является хронической ажитацией.

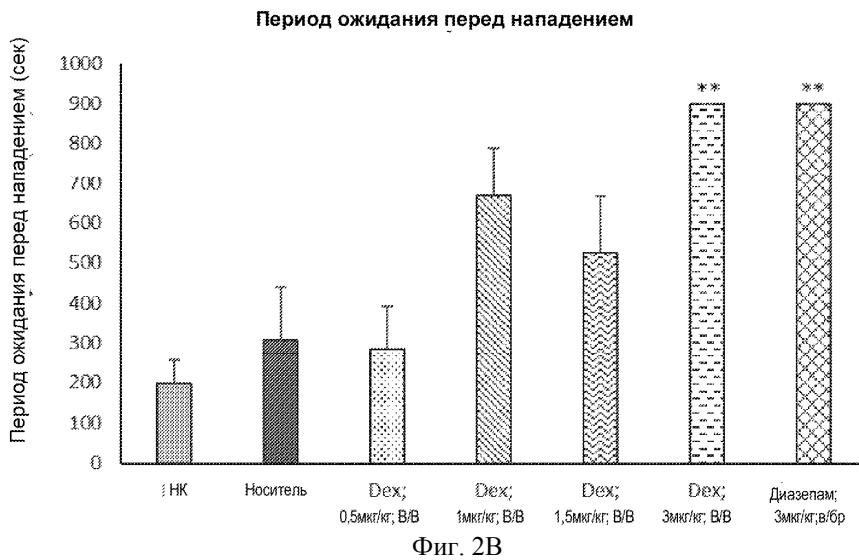
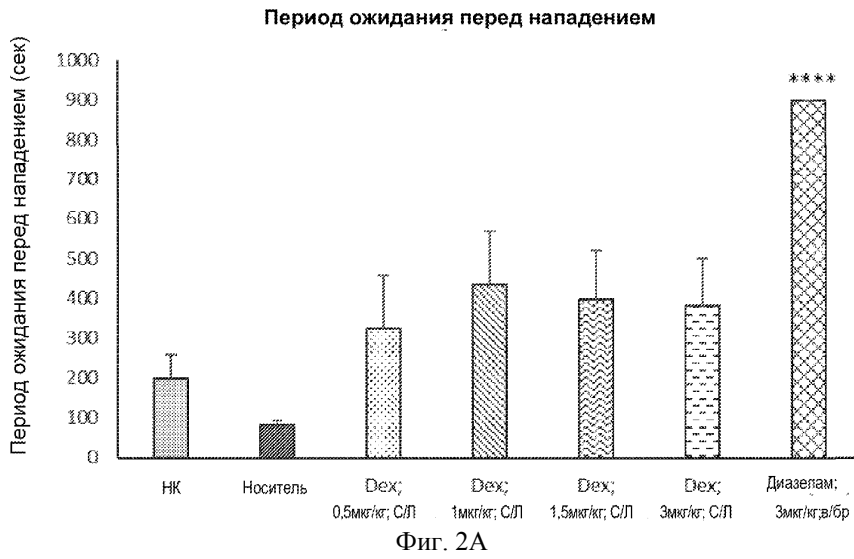
8. Способ по пп.1-4, отличающийся тем, что ажитация характеризуется тяжелым течением.

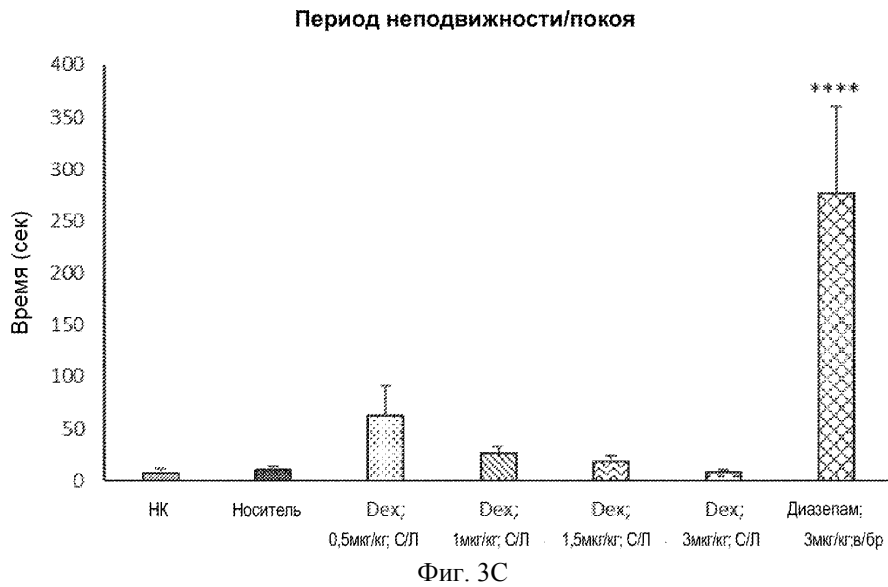
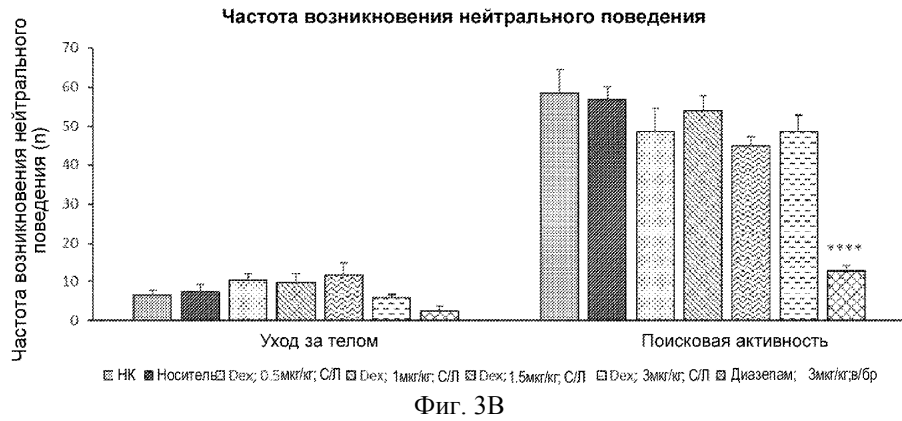
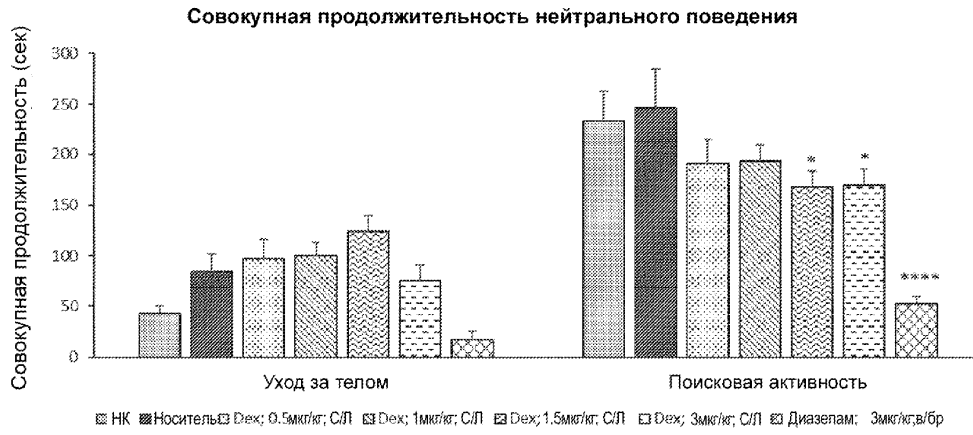
9. Способ по пп.1-8, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально.

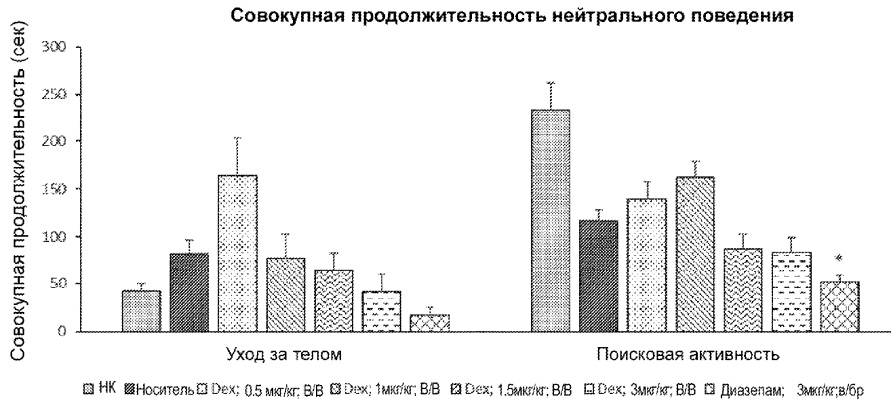
10. Способ по пп.1-8, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально.

11. Способ по пп.1-10, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой гидрохлорид дексмететомидина.

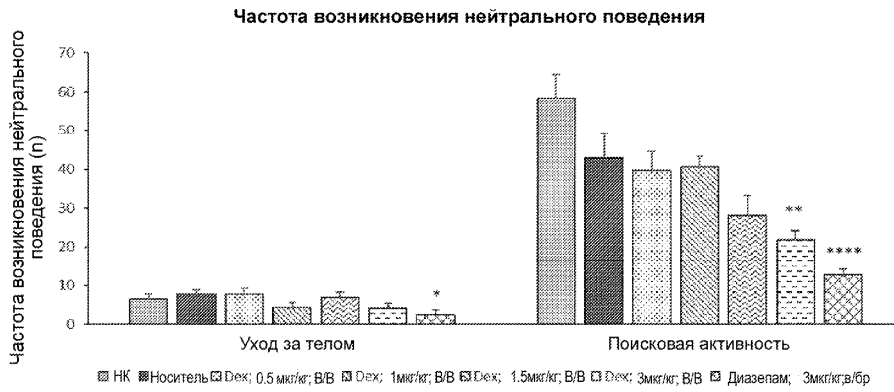




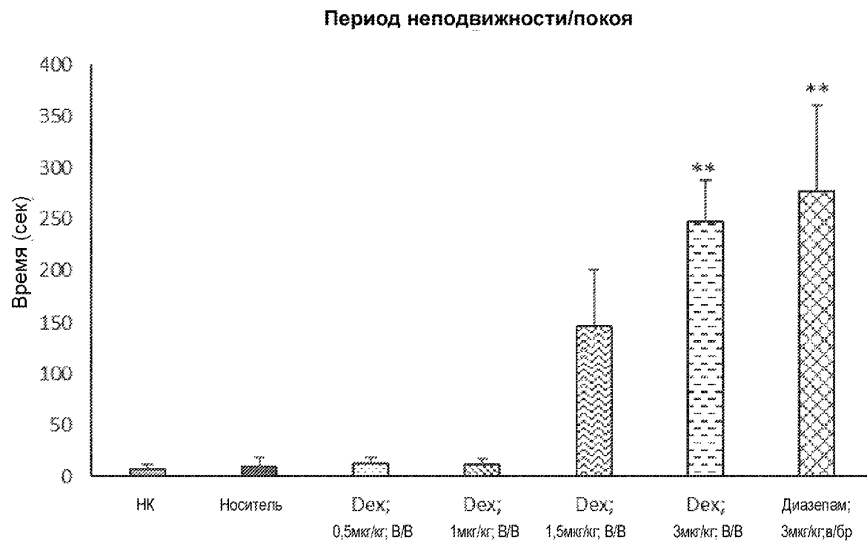




Фиг. 3D

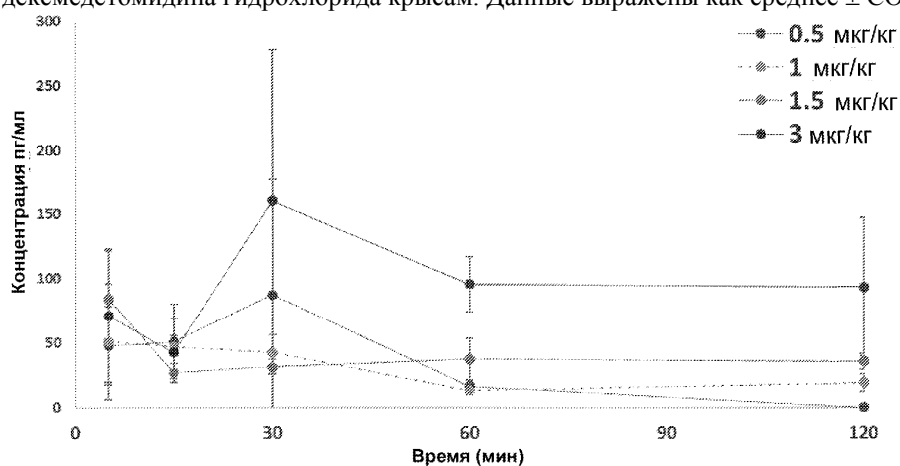


Фиг. 3E



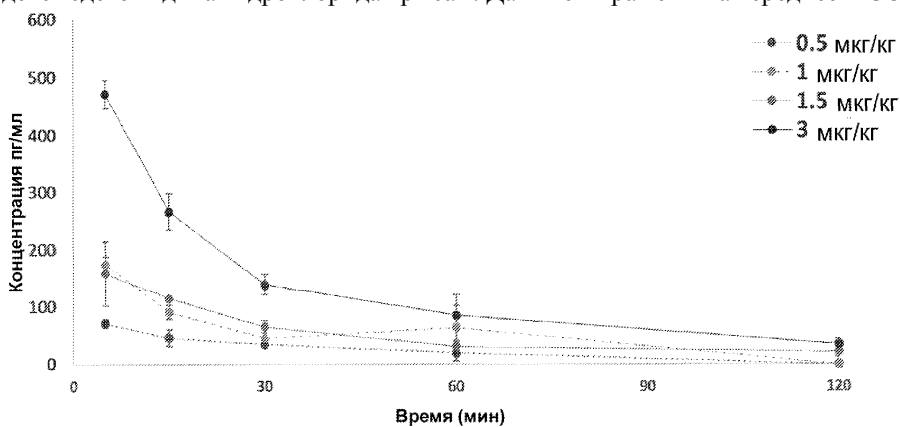
Фиг. 3F

Средние концентрации в плазме после сублингвального (с/л) введения дексмедетомидина гидрохлорида крысам. Данные выражены как среднее  $\pm$  CO



Фиг. 4А

Средние концентрации в плазме после внутривенного (в/в) введения дексмедетомидина гидрохлорида крысам. Данные выражены как среднее  $\pm$  CO



Фиг. 4В

