

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391968 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.13

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.04

(51) Int. Cl. A61K 31/4174 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ

(31) 63/133,593; 63/156,703; 63/168,995;  
63/180,284; 63/218,965

(32) 2021.01.04; 2021.03.04; 2021.03.31;  
2021.04.27; 2021.07.07

(33) US

(86) PCT/US2022/011130

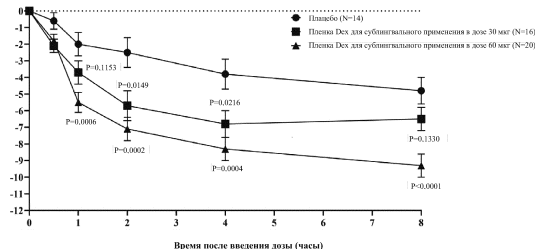
(87) WO 2022/147537 2022.07.07

(71) Заявитель:  
БАЙОКСЭЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Ризингер Роберт, Сабадос Джеффри Р.,  
Адедонн Адедайо, Раджачандран  
Лаванья (US)

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(57) В настоящем документе раскрыты способы введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку. Описанные способы, в частности, подходят для лечения агитации, особенно ассоциированной с нейродегенеративными и/или нейропсихиатрическими заболеваниями или расстройствами, такими как деменция и делирий.



Решения через 0,5 ч составили 0,0295 для Дек в дозе 30 мг и 0,0568 для Дек в дозе 60 мг.  
Дек – дексмететомидин, PANSS – шкала оценки позитивных и негативных симптомов, PEC – Компонент возбуждения шкалы PANSS

A1

202391968

202391968

A1

## СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка приоритет в соответствии с 35 U.S.C. 119 (e) по предварительной заявке на патент США № 63/133 593, поданной 4 января 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/156 703, поданной 4 марта 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/168 995, поданной 31 марта 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/180 284, поданной 27 апреля 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/218 965, поданной 7 июля 2021 г.; раскрытие каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] 17 декабря 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило продукт на основе дексмететомидина, PRECEDEX<sup>®</sup>, составленный в форме раствора для внутривенного введения для непрерывной инфузии, который показан в качестве седативного средства для первично интубированных и искусственно вентилируемых пациентов во время лечения в условиях интенсивной терапии. Позже PRECEDEX<sup>®</sup> был одобрен в качестве седативного средства для неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и других процедур.

[0003] Дексмететомидин также вводили внутривенно и другими путями для лечения ряда состояний, часто в пери- или послеоперационном периоде, включая лечение боли, тревожности, делирия, симптомов отмены опиоидов, нарушений сна и агитации. Однако введение дексмететомидина в соответствующей лекарственной форме для обеспечения эффективного и быстрого облегчения состояния пациента, не вызывая при этом значительного седативного эффекта, является сложной задачей. Применение дексмететомидина в клинической практике также ограничено из-за его общих побочных эффектов, таких как гипотензия и брадикардия. Например, значительные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы

возникали при терапевтических дозах после введения дексмететомидина гидрохлорида в виде сублингвального спрея или таблеток или внутривенно. Таким образом, существует постоянная неудовлетворенная потребность в эффективном продукте дексмететомидина, который не вызывает значительного седативного действия и, желательно, является эффективным, не вызывая также значительных побочных эффектов, таких как явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Неудовлетворенная потребность особенно остро ощущается в лекарственных средствах, не вызывающих привыкания, которые могут эффективно лечить агитацию или признаки агитации, не вызывая при этом вышеупомянутых побочных эффектов и седации.

## **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0004] Авторы настоящей заявки неожиданно обнаружили, что относительно низкие дозы дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли эффективны при лечении агитации или признаков агитации у пациентов с деменцией. Например, введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациентам с деменцией приводит к повышению  $C_{max}$  на около 38% и AUC на около 55% по сравнению с той же дозой, вводимой пациентам с шизофренией и биполярным расстройством. Изобретатели также неожиданно обнаружили, что фармакокинетические эффекты после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли различаются при лечении агитации у пациентов с различными основными заболеваниями. Например, введение дозы около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (*например*, дексмететомидина гидрохлорида) сублингвально или буккально пациентам с деменцией вызывает такие же фармакокинетические эффекты, как и доза около 90 мкг гидрохлорида дексмететомидина, вводимая сублингвально или буккально пациентам с шизофренией или биполярным расстройством.

[0005] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения агитации или признаков агитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, не вызывая при этом значительного седативного эффекта, включающие введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмететомидина или его

фармацевтически приемлемой соли.

[0006] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения ажитации или признаков ажитации у пожилых пациентов (*например*, в возрасте 65 лет и старше) с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии ажитации в дозе, достаточной для обеспечения  $C_{\max}$  дексмететомидина от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом способ введения заключается в введении препарата на слизистую оболочку полости рта, предпочтительно сублингвально, буккально или десневым способом. В вариантах осуществления пациент является пациентом пожилого возраста, например, в возрасте около 65 лет или старше.

[0007] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в состоянии ажитации, страдающему деменцией, в дозе от около 30 мкг до около 90 мкг. В вариантах осуществления стандартную дозу, включающую от около 30 мкг до около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, вводят от одного до шести раз в день с интервалом не менее 2 часов (*например*, около 2, 4, 6, 8, 10 или 12 часов) в случае стойкой или рецидивирующей ажитации. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 30 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 40 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 50 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 60 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 70 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 80 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 90 мкг.

[0008] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически



приемлемую соль вводят пациенту в состоянии ажитации, страдающему деменцией, в дозе от около 30 мкг до около 90 мкг, и пациент не получал лечения от гипертонии до введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления пациент не получал лечения от гипертонии в течение около 10 часов, в течение около 1 дня, в течение около 1 недели до введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления пациент не испытывает седативного эффекта после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления способ введения заключается в введении препарата на слизистую оболочку полости рта, при этом введение через слизистую оболочку полости рта включает сублингвальное, буккальное или десневое введение. В вариантах осуществления  $AUC_{0-8}$  находится в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления  $AUC_{0-inf}$  находится в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л. В вариантах осуществления ажитация представляет собой острую ажитацию. В вариантах осуществления ажитация представляет собой хроническую ажитацию. В вариантах осуществления значения  $AUC$  и  $C_{max}$  находятся в диапазоне от около 80% до около 125% от заданных значений. В вариантах осуществления дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль) вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки. В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -2 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла PAS более чем на -2 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла по шкале Mod-CMAI более чем на -7 относительно исходного уровня через 2 часа после введения композиции. В вариантах осуществления пациент достигает улучшения балла CGI-I до уровня около 1 (очень значительное улучшение) или около 2 (значительное улучшение). В вариантах осуществления ажитация снижается до 2 (умеренная ажитация), 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) баллов в течение около 2 часов после введения дексмедетомидина или его

фармацевтически приемлемой соли, согласно шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES). В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет около 70 лет или более. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет от 75 до 80 лет. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет около 80 лет или более.

[0009] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально или десневым способом) указанному субъекту от около 30 мкг до около 600 мкг дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления период отмены составляет до около 14 дней. В вариантах осуществления дексметомидинили его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в стандартной дозе около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, около 150 мкг, около 180 мкг, около 240 мкг или около 300 мкг два раза в день. В вариантах осуществления период отмены может составлять 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально или десневым способом) указанному субъекту от около 30 мкг до около 600 мкг дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления период отмены составляет до около 60 дней. В вариантах осуществления период отмены может составлять 59 дней, 58 дней, 57 дней, 56 дней, 55 дней, 54 дня, 53 дня, 52 дня, 51 день, 50 дней, 49 дней, 48 дней, 47 дней, 46 дней, 45 дней, 44 дня, 43 дня, 42 дня, 41 день, 40 дней, 39 дней, 38 дней, 37 дней, 36 дней, 35 дней, 34 дня, 33 дня, 32 дня, 31 день, 30 дней, 29 дней, 28 дней, 27 дней, 26 дней, 25 дней, 24 дня, 23 дня, 22 дня, 21 день, 20 дней, 19 дней, 18 дней, 17 дней, 16 дней, 15 дней, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня. В вариантах осуществления субъект-человек является взрослым (*например*, в возрасте 18 лет или старше). В вариантах осуществления дексметомидин или его фармацевтически

приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально или десневым способом), интраназально или парентерально. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (*например*, гидрохлорид) вводят сублингвально в виде пленки. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (*например*, дексмететомидина гидрохлорид) вводят буккально или сублингвально в виде пленки. В вариантах осуществления отмена опиоидов представляет собой отмену применения фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанила, карфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанила, буторфанолола, меперидина, метадона, декстропропаксифена (пропаксифена) тебаина, суфентанила или пентазоцина, или их комбинации.

[0010] В вариантах осуществления в изобретении предложены способы сокращения периода синдрома отмены опиоидов у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли (*например*, дексмететомидина гидрохлорида) на слизистую оболочку полости рта (т.е. сублингвально, буккально или десневым способом) указанного субъекта в количестве от около 30 мкг до около 600 мкг. В вариантах осуществления средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 40 нг/л до около 500 нг/л через 2 часов после введения дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли (*например*, дексмететомидина гидрохлорида). В вариантах осуществления средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 20 нг/л до около 150 нг/л через 12 часов после введения дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли (*например*, гидрохлорида). В вариантах осуществления средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л через 2 часов после введения дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли (*например*, гидрохлорида). В вариантах осуществления средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 10 нг/л до около 150 нг/л через 12 часов после введения дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли.

[0011] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения агитации у нуждающегося в этом пациента с деменцией в состоянии

ажитации, включающий введение мукоадгезивной композиции через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально или десневым способом) указанному пациенту в количестве от около 30 мкг до около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в дозе, составляющей около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг или около 120 мкг один или два раза в день. В вариантах осуществления пациент имеет болезнь Альцгеймера. В вариантах осуществления возраст пациента составляет от 65 до 80 лет. В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а применение препарата на слизистой оболочке полости рта приводит к  $C_{max}$  от около 36 нг/л до около 147 нг/л и  $AUC_{0-inf}$  от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а применение препарата на слизистой оболочке полости рта приводит к  $C_{max}$  от около 50 нг/л до около 300 нг/л и  $AUC_{0-inf}$  от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л.

[0012] В настоящем изобретении также предложены способы контроля или лечения ажитации у субъектов с делирием, включающие введение указанному субъекту от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления субъект является госпитализированным. В вариантах осуществления субъект госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально или десневым способом) в дозе около 20 мкг, около 30 мкг, около 60 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 120 мкг, около 150 мкг, около 180 мкг, около 210 мкг, около 240 мкг, около 270 мкг или около 300 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят от одного до шести раз в день. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день. Для достижения желаемой дозы препарат можно вводить через слизистую оболочку полости рта в виде одной стандартной дозы, нескольких

стандартных доз, части одной или нескольких стандартных доз (например, половины стандартной дозы) или их комбинации. Например, для введения 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту может быть введена, например, одна стандартная доза, составляющая 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, две стандартные дозы, составляющие 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, или три стандартные дозы, составляющие 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде пленки. Таким образом, половинные дозы могут быть получены путем разрезания пленки пополам, например, при разрезании пленки 120 мкг или 180 мкг пополам можно получить дозу 60 мкг и 90 мкг, соответственно. В вариантах осуществления доза может быть введена несколько раз (например, от одного до четырех раз) с соответствующим интервалом между приемами (например, каждые 0,5 часа) для достижения желаемого эффекта; например, стандартная доза 20 мкг или стандартная доза 60 мкг может быть введена четыре раза с интервалом между приемами каждые 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы для получения эффекта дозы 80 мкг и дозы 240 мкг, соответственно. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до двух раз с соответствующим интервалом дозирования (каждые 12 часов) для достижения желаемого эффекта; например, стандартную дозу 120 мкг вводят два раза в день с интервалом в 12 часов для получения эффекта дозы 240 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, каждые 1-6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 120 мкг (начальная доза), а затем еще семь доз в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, каждые 1-6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 180 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг. В вариантах

осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 240 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг в день с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 300 мкг (начальная доза) с последующим введением дополнительных пяти доз по 120 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки. В вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18–64 года. В вариантах осуществления возраст субъекта превышает 65 лет. В вариантах осуществления дексмететомидин вводят в дозе около 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 150 мкг от одного до шести раз в день (например, для пациентов в возрасте 65 лет и старше). В вариантах осуществления дексмететомидин вводят в дозе около 120 мкг, 180 мкг, 240 мкг и 300 мкг от одного до шести раз в день (например, для пациентов в возрасте менее 65 лет). В вариантах осуществления субъект получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0013] В вариантах осуществления в изобретении предложены способы контроля или лечения ажитации или признаков ажитации у субъектов с делирием, включающие введение дозы около 20 мкг, около 40 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или около 150 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом возраст субъекта составляет 65 лет или старше. В вариантах осуществления можно вводить от одной до десяти доз с соответствующим интервалом дозирования (например, от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят около 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг или 150 мкг (начальная доза), а затем еще 5-7 доз по 60 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 480 мкг.

[0014] В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмететомидина гидрохлорида). В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 30 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 40 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 60 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 90 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 120 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 150 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 180 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 240 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 300 мкг. В вариантах осуществления дозу можно принимать от одного до десяти раз в день.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0015] На фиг. 1 представлено изменение балла PЕC по сравнению с исходным уровнем у пациентов пожилого возраста с деменцией до 8 часов после введения дозы 30 мкг и 60 мкг дексмететомидина через слизистую оболочку полости рта в форме тонкой пленки по сравнению с плацебо.

[0016] На фиг. 2 представлено изменение балла PАС по сравнению с исходным уровнем у пациентов пожилого возраста с деменцией до 8 часов после введения дозы 30 мкг и 60 мкг дексмететомидина через слизистую оболочку полости рта в форме тонкой пленки по сравнению с плацебо.

[0017] На фиг. На 3 представлено изменение балла по шкале Mod-CMAI по сравнению с исходным уровнем у пациентов пожилого возраста с деменцией через 2 часа после введения дозы 30 мкг и 60 мкг дексмететомидина через слизистую оболочку полости рта в форме тонкой пленки по сравнению с плацебо.

[0018] Фиг. 4 представлен процент ответа у пациентов пожилого возраста с деменцией через 1, 2, 4 и 8 часов после применения пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 30 мкг (средний столбец) и 60 мкг (правый столбец) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале Общего

клинического впечатления об улучшении (CGI).

[0019] На фиг. 5 представлено улучшение в виде успокоения пациентов пожилого возраста с деменцией через 2 часа после применения пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 30 мкг (средний столбец) и 60 мкг (правый столбец) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[0020] На фиг. 6 представлена зависимость показателей  $C_{\max}$  (вверху) и  $AUC_{0-8}$  (внизу) от дозы у пожилых пациентов с деменцией.

[0021] На фиг. 7 представлено уменьшение острых симптомов отмены опиоидов по сравнению с плацебо, измеренное по шкале COWS после применения пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг два раза в день в соответствии с примером 5.

[0022] На фиг. 8 представлено уменьшение острых симптомов отмены опиоидов по сравнению с плацебо, измеренное по шкале SOWS после применения пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг два раза в день в соответствии с примером 5.

[0023] На фиг. 9 представлен более высокий показатель удержания пациентов в исследовании после применения пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг 2 раза два раза в день по сравнению с плацебо в соответствии с примером 5.

[0024] На фиг. 10 представлено моделирование в баллах согласно схемам приема плацебо и сублингвального приема

[0025] На фиг. 11 представлено моделирование изменения балла по шкале REC по сравнению с исходным уровнем (%) согласно схемам плацебо и сублингвального приема

[0026] На фиг. 12 представлено моделирование балла по шкале PAS согласно схемам приема плацебо и сублингвального приема

[0027] На фиг. 13 представлено изменение балла по шкале PAS по сравнению с исходным уровнем (%) при моделировании в баллах схем приема плацебо и сублингвального приема

[0028] На фиг. 14 представлено моделирование балла по шкале CMAI согласно



схемам приема плацебо и сублингвального приема

[0029] На фиг. 15 представлено изменение балла по шкале СМАІ по сравнению с исходным уровнем (%) при моделировании в баллах схем приема плацебо и сублингвального приема

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Сокращения

[0030] ACES: шкала оценки ажитации и спокойствия

[0031] AD: болезнь Альцгеймера

[0032] НЯ: нежелательное явление

[0033] AUC: площадь под кривой

[0034] AUC<sub>0-8</sub>: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени введения до 8 часов

[0035] AUC<sub>0-inf</sub>: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени введения до бесконечности

[0036] AUD: расстройство, связанное с употреблением алкоголя

[0037] BAC/BгAC: концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе

[0038] BAES: двухфазная шкала воздействия алкоголя

[0039] 2 р/д: два раза в день

[0040] ИМТ: индекс массы тела

[0041] CAPS-5: шкала оценки ПТСР (посттравматического стрессового расстройства), применяемая клиницистом для DSM-5

[0042] CGI-I: шкала общего клинического впечатления об улучшении

[0043] CGI-S: шкала общего клинического впечатления о степени тяжести

[0044] CIWA-AR: шкала для оценки синдрома отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей

[0045] CLIA: поправки к закону по совершенствованию клинических лабораторий

[0046] C<sub>max</sub>: максимальная концентрация лекарственного средства в плазме

[0047] COWS: клиническая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов

[0048] СМАІ: опросник Коэн-Мэнсфилд для оценки ажитации

[0049] СМС: карбоксиметилцеллюлоза

- [0050] C-SSRS: шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений
- [0051] КТ: компьютерная томография
- [0052] ДАД: диастолическое артериальное давление
- [0053] DEQ: опросник о воздействии лекарственного препарата
- [0054] DES-R: шкала дифференциальных эмоций
- [0055] Dex или DEX: дексмететомидин
- [0056] DSM: диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
- [0057] DSMB: Совет по мониторингу безопасности лекарственных средств
- [0058] DT: время распада
- [0059] ЭКГ: электрокардиограмма
- [0060] FTD: заболевание с поражением лобно-височной доли
- [0061] НРС: гидроксипропилцеллюлоза
- [0062] НРМС: гидроксипропилметилцеллюлоза
- [0063] ЧСС: частота сердечных сокращений
- [0064] HVLT-R: тест на заучивание слов Хопкинса
- [0065] ICH: Международная конференция по гармонизации
- [0066] ICU: отделение реанимации и интенсивной терапии
- [0067] IUD: внутриматочное устройство
- [0068] ITT: популяция пациентов согласно назначенному лечению
- [0069] LAR: законный уполномоченный представитель
- [0070] LEC-5: Контрольный список жизненных событий для DSM-5
- [0071] LS: среднееквадратичное
- [0072] MedDRA: медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности
- [0073] MINI-5: Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса для DSM-5
- [0074] MMRM: модель смешанных эффектов для многократных измерений
- [0075] MMSE: краткая шкала оценки психического статуса
- [0076] MM: молекулярная масса
- [0077] мм: миллиметр

- [0078] мкг: микрограмм
- [0079] мг: миллиграмм
- [0080] мкг: микрограмм
- [0081] мл: миллилитр
- [0082] мм рт.ст.: миллиметры ртутного столба
- [0083] мсек: миллисекунда
- [0084] NDS: Шкала количества выпитых напитков (NDS)
- [0085] нг: нанограмм
- [0086] PANSS: шкала оценки позитивных и негативных синдромов
- [0087] PAS: Питтсбургская шкала оценка ажитации
- [0088] PCL-5: Контрольный список оценки ПТСР для DSM-5
- [0089] PCRS: Сценарий напоминания о плацебо-контроле
- [0090] PEC: компонент оценки эмоционального возбуждения PANSS
- [0091] PEO: полиэтиленоксид
- [0092] ФД: фармакодинамика
- [0093] ФК: фармакокинетика
- [0094] ПТСР: посттравматическое стрессовое расстройство
- [0095] PVA: поливиниловый спирт
- [0096] QTcF: Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по формуле Фридерика
- [0097] 4 р/д: четыре раза в день
- [0098] RASS: ричмондская шкала седации-ажитации
- [0099] RVIP: тест быстрой обработки информации
- [0100] СНЯ: серьезное нежелательное явление
- [0101] SOWS-Gossop: краткая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов Госсоба
- [0102] SAP: план статистического анализа
- [0103] САД: систолическое артериальное давление
- [0104] СО: стандартное отклонение
- [0105] SE: стандартная ошибка
- [0106] SL: сублингвальный
- [0107] STAI: шкала тревожности Спилбергера — Ханина

[0108]  $T_{1/2}$ : период полувыведения

[0109] TEAE: нежелательное явление, возникающее в ходе лечения

[0110] TLFB: ретроспективная хронологическая шкала

[0111] Tmax: время достижения максимальной концентрации в плазме

[0112] % масс.: процент по массе

[0113] ULN: верхняя граница нормы

[0114] VAS: визуально-аналоговая шкала

[0115] YCS: Шкала оценки тяги к психоактивным веществам Йельского университета

[0116] YMRS: шкала Янга для оценки выраженности мании

### Определения

[0117] В настоящем описании для определенных количеств указаны числовые диапазоны. Следует понимать, что эти диапазоны включают все внутренние диапазоны. Таким образом, диапазон «от 50 до 80» включает в себя все возможные диапазоны (например, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70 и т.д.). Кроме того, все значения в данном диапазоне могут быть конечной точкой для охваченного ими диапазона (например, диапазон 50-80 включает диапазоны с конечными точками, такими как 55-80, 50-75 и т. д.).

[0118] Термины в единственном числе объекта относятся к одному или большему количеству объектов. Следовательно, термины в форме единственного числа, а также выражения «один или большее количество» и «по меньшей мере один» в данном документе применяются взаимозаменяемо. Кроме того, ссылка на «агент», указанный в единственном числе, не исключает возможности присутствия более одного агента, если из контекста четко не следует наличие одного и только одного агента.

[0119] В контексте данного документа термин «около» означает плюс или минус 10% указанного числового значения.

[0120] В контексте данного документа термин «ажитация» означает раздражительность, эмоциональный всплеск, нарушение мышления или избыточную двигательную и речевую активность, которая может возникать либо из-за дисфункции определенных областей мозга, таких как лобные доли, либо из-за

дисфункции систем нейротрансмиттеров, таких как дофамин и норадреналин. В настоящем изобретении термин агитация также включает агрессию и гипервозбуждение при посттравматическом стрессовом расстройстве. Ажитация может быть острой или хронической.

[0121] Термин «буккальный» означает введение лекарственной формы через десну и внутреннюю поверхность губы или щеки.

[0122] В контексте данного документа термин «содержать», применяемый в этом описании и в формуле изобретения, и его спряжения используются в неограничивающем смысле и означают, что элементы, следующие за словом, включены, но элементы, не упомянутые конкретно, не исключаются. Настоящее изобретение может подходящим образом «включать», «состоять из» или «состоять по существу из» этапов, элементов и/или реагентов, описанных в формуле изобретения.

[0123] Термин «клинически значимые сердечно-сосудистые эффекты» означает в данном документе снижение кровяного давления (гипотензия) и/или частоты сердечных сокращений (брадикардия) до такой степени, что требуется медицинское вмешательство для устранения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, при этом термин «медицинское вмешательство» означает вмешательство, более серьезное, чем введение жидкости, например, энергетического напитка.

[0124] В контексте данного документа фраза «осажденный на поверхности полимерной матрицы» означает, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль приготовлены в виде жидкой композиции, отдельной от получения твердой полимерной матрицы, и нанесены на твердый полимер, например, в виде одного или большего количества микроосаждений, где он сохнет. Высушенный продукт иногда называют в данном документе «пленкой с микроосажденной матрицей». Жидкий состав лекарственного средства может быть в любой форме, в том числе в виде раствора, эмульсии, суспензии или дисперсии.

[0125] В контексте данного документа фраза «осажденный в полимерной матрице» означает, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся непосредственно в раствор полимера до образования композиции твердой полимерной матричной пленки.

[0126] Термин «растворимый» означает, что описанные пленки легко распадаются, например, по меньшей мере, в течение около 20 минут после введения на слизистую оболочку полости рта. Распад достигается посредством слюны и/или других водных веществ на поверхности слизистой оболочки.

[0127] Термин «эффективное количество» взаимозаменяем с «терапевтически эффективной дозой» или «терапевтически эффективным количеством» и относится к количеству, достаточному для получения желаемого эффекта. Эффективного количества достаточно, чтобы вызвать ослабления патологического состояния (например, ажитации) у субъекта.

[0128] В контексте данного документа термин «пленка» включает тонкие пленки любой формы, включая прямоугольную, квадратную или другую желаемую форму. Пленка может иметь любую желаемую толщину и размер, чтобы ее можно было удобно разместить на слизистой оболочке полости рта у пациента. Например, пленка может быть относительно тонкой пленкой, имеющей толщину от около 20 микрон до около 200 микрон, или может быть несколько более толстой пленкой, имеющей толщину от около 20 микрон до около 1000 микрон. В вариантах осуществления пленка может быть даже толще, например, иметь толщину более чем около 30 миллиметров.

[0129] Термины «состав» и «композиция» применяются взаимозаменяемо, за исключением случаев, когда явно подразумевается, что они имеют разные значения.

[0130] Термин «интраназальное введение» означает назальный путь введения, при котором лекарственное средство вводится через нос. Введение может быть местным или системным, то есть местно доставленное лекарственное средство может в дальнейшем проявлять либо только местные, либо системные эффекты.

[0131] В контексте данного документа термин «мукоадгезия» используется для обозначения прилипания к слизистым оболочкам, например, в ротовой полости.

[0132] Термин «мукоадгезивный» относится к свойству прилипать к поверхности слизистой ткани *in vivo*. Такая адгезия обеспечивает прилипание лекарственной формы к слизистой оболочке и требует приложения силы для отделения мукоадгезивного материала от слизистой оболочки.

[0133] Термин «синдром отмены опиоидов, алкоголя или других психоактивных

веществ» относится к множеству симптомов и жалоб, возникающих при резком прекращении или быстром снижении обычной дозы опиоидов, алкоголя или других психоактивных веществ. Физические проявления могут включать потливость, тошноту, зевоту, озноб, диарею, расширение зрачков, пилоэрекцию, тахикардию, повышение кровяного давления, гиперчувствительность к боли, спазмы желудка и спазмы мышц. Синдром отмены опиоидов, алкоголя или других психоактивных веществ представляет собой комплекс симптомов (синдром), возникающих при внезапном прекращении или сокращении дозы опиоидов, алкоголя или других психоактивных веществ, если их употребление ранее было продолжительным и в больших количествах. Признаки и симптомы синдрома отмены могут включать тягу к психоактивным веществам, тревожность, синдром беспокойных ног, тошноту, рвоту, диарею, потливость и учащенное сердцебиение. Психологические проявления синдрома отмены опиоидов могут включать агитацию, дисфорию, беспокойство, раздражительность, тревожность и депрессию. В вариантах осуществления симптом отмены опиоидов представляет собой агитацию. В вариантах осуществления лечение или облегчение синдрома отмены опиоидов относится к лечению или уменьшению одного или большего количества из вышеупомянутых симптомов.

[0134] Термин «оромукозальный» означает применение препарата на слизистой оболочке полости рта, в частности, ротовой полости и/или глотки. Введение через слизистую оболочку полости рта включает введение сублингвальным, буккальным или десневым путем.

[0135] Термин «парентеральный» относится к введению лекарственного средства путем инъекции под один или большее количество слоев кожи или слизистой оболочки и может включать, например, подкожную, внутривенную, внутривенную или внутримышечную инъекцию.

[0136] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармакологически инертному веществу, применяемому в качестве носителя. В контексте данного документа термины «носитель» и «вспомогательное вещество» применяются взаимозаменяемо, за исключением случаев, когда явно подразумевается, что они имеют разные значения.

[0137] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая, как известно, нетоксична и обычно применяется в фармацевтической литературе. Типовые неорганические кислоты, применяемые для образования такой соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную и т.п. Также могут применяться соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановая и гидроксилалкандионовая кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Предпочтительной солью является гидрохлоридная соль.

[0138] Термин «самоподдерживающийся» означает, что пленки в данном документе сохраняют структурную целостность при манипуляциях с ними без необходимости применения защитного слоя. Предполагается некоторая гибкость пленки, и эта гибкость может быть желательной.

[0139] Термин «признаки агитации» включает чрезмерную двигательную активность (примеры включают: ходьбу, покачивание, жестикулирование, указывание пальцами, беспокойство, выполнение повторяющихся движений), вербальную агрессию (например, выкрики, чрезмерно громкая речь, ненормативная лексика, крик, возгласы, выражение угрозы другим людям), физическую агрессию (например, хватание, пихание, толкание, сжимание рук в кулаки, сопротивление, удары других, пинание предметов или людей, царапание, укусы, бросание предметов, удары по себе, хлопанье дверьми, разрывание вещей) и повреждение имущества.

[0140] В контексте данного документа термин «субъект» предпочтительно относится к пациенту-человеку. В вариантах осуществления субъект может быть любым животным, включая отличных от человека млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы.

[0141] Термин «значимо сниженный» относится к уровню снижения по меньшей мере на 10% или больше, предпочтительно на 20% или больше, более предпочтительно на 40% или больше, еще более предпочтительно на 60% или



больше, еще более предпочтительно на 80% или больше и на 90% или больше по сравнению с контролем. Например, в контексте агитации, квалифицированный специалист легко поймет, что снижение можно измерить с помощью хорошо известных шкал для оценки агитации, таких как шкала PEC и шкала CGI-I. В качестве примера, когда у пациента значительно снижается агитация, это снижение можно интерпретировать как снижение, достигающее по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%-го или большего снижения общего балла по шкале PEC по сравнению с исходным уровнем (например, измеренным через 2 часа после введения дозы). В вариантах осуществления под значимым снижением агитации понимается снижение общего балла PEC по меньшей мере на 40% от исходного уровня. Точно так же значимое снижение агитации может быть измерено по шкале CGI-I и может относиться к пациенту, который имеет балл 1 или 2 по шкале CGI-I (например, измеренный через 1, 2 или 4 часа после введения дозы) или по шкале оценки агитации и спокойствия (ACES) и может относиться к пациенту, имеющему, например, балл 3 или выше.

[0142] Термин «сублингвальный» означает «под язык» и относится к способу введения веществ через кровеносные сосуды, расположенные под языком. Сублингвальная абсорбция происходит через сильно васкуляризованную подъязычную слизистую оболочку, что обеспечивает веществу прямое попадание вещества в кровообращение, тем самым обеспечивая прямое системное введение независимо от влияния на желудочно-кишечный тракт и избегая нежелательного печеночного метаболизма первого прохождения.

[0143] В контексте данного документа термин «терапевтический» означает лечение и/или профилактику, в зависимости от контекста.

[0144] В контексте данного документа термины «лечить», «процесс лечения» и «лечение» применительно к конкретному заболеванию или расстройству включают уменьшение, улучшение, ослабление или устранение симптомов и/или патологии заболевания или расстройства. Термин «профилактика» означает предотвращение возникновения заболевания или -состояния, или связанных с ними симптомов, или предотвращение их повторного возникновения, например, после периода улучшения.

[0145] Термин «стандартная доза», «стандартная дозировка» или «стандартная лекарственная форма» означает физически дискретную единицу, содержащую предварительно определенное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0146] В контексте данного документа фраза «водорастворимый полимер» относится к (i) полимеру, который по меньшей мере частично растворим в воде и желательнo полностью или преимущественно растворим в воде, и/или (ii) полимеру, который абсорбирует воду. Полимеры, абсорбирующие воду, называются в данном документе набухающими в воде полимерами.

[0147] Термин «без значительного седативного эффекта» и т.п. означает, что пациент испытывает седативный эффект не выше уровня 3 по шкале седации Рамсея. Уровень 3 означает седацию, но с возможностью отвечать на команды. В вариантах осуществления дексмететомидин можно вводить до достижения балла -1 («легкий седативный эффект») по ричмондской шкале седации-ажитации (RASS).

[0148] Термин  $AUC_{0-inf}$  представляет собой общую экспозицию препарата с течением времени.  $AUC_{0-inf}$  рассчитывается как сумма значений  $AUC_{last}$  и  $AUC_{ext}$ .  $AUC_{last}$  рассчитывается путем интегрирования данных зависимости концентрации от времени с использованием правила трапеций до последней количественно определяемой концентрации.  $AUC_{ext}$  рассчитывается путем деления последней определяемой концентрации на константу скорости выведения.

#### **Действующее вещество**

[0149] Согласно IUPAC дексмететомидин имеет название (+) 4-(S)-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1H-имидазол. Как моногидрохлоридная соль, это соединение преимущественно применяется в качестве лекарственного средства для седации пациентов во время лечения в условиях интенсивной терапии или для получения седативного эффекта у пациентов перед и/или во время хирургических и других процедур. В настоящее время такое лекарственное средство продается под зарегистрированным торговым наименованием «PRECEDEX».

[0150] Фармацевтически приемлемые соли дексмететомидина, которые могут быть включены в данном документе, как правило, включают любую подходящую соль, которая была или может быть одобрена FDA США или другим соответствующим

зарубежным или отечественным агентством для введения человеку. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноатомная, фосфорная, одноатомная фосфорная, дигидрофосфорная, серная, сероводородная и йодистоводородная кислота. Другие примеры включают соли, полученные из нетоксичных органических кислот, включая уксусную, пропионовую, изомасляную, малеиновую, малоновую, бензойную, янтарную, субериновую, фумаровую, молочную, миндальную, фталевую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, лимонную, винную и метансульфоновую кислоты или комбинации солей этих кислот. Типовые соли включают дексмететомидина гидрохлорид, дексмететомидина гидробромид, дексмететомидина сульфат, дексмететомидина сульфонат, дексмететомидина фосфат, дексмететомидина нитрат, дексмететомидина формиат, дексмететомидина цитрат, дексмететомидина тартрат, дексмететомидина малат, дексмететомидина бензоит, дексмететомидина салицилат, дексмететомидина аскорбат или тому подобное. В вариантах осуществления могут быть включены дейтерированные формы дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

### **Способы и введение**

[0151] В вариантах осуществления изобретение охватывает способы лечения агитации или признаков агитации у субъекта, включающие введение через слизистую оболочку полости рта дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в состоянии агитации. В вариантах осуществления изобретение включает способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта с деменцией, включающий введение через слизистую оболочку полости рта дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в состоянии агитации. В вариантах осуществления в изобретении предложены способы лечения агитации у пациентов пожилого возраста деменцией, включающие введение через слизистую оболочку полости рта дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии агитации. В вариантах осуществления в изобретении предложены способы контроля или лечения агитации у субъектов с делирием, включающие введение через слизистую оболочку полости рта

дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии ажитации. В вариантах осуществления в изобретении также предложены способы лечения или облегчения синдрома отмены опиоидов или связанных с ним симптомов, включающие введение через слизистую оболочку полости рта дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексметомидина гидрохлорида) нуждающемуся в этом пациенту. В вариантах осуществления в изобретении предложен способ лечения проявлений токсичности кокаина и/или симптомов, ассоциированных с токсичностью кокаина, включающий введение через слизистую оболочку полости рта эффективного количества дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления в изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в состоянии ажитации. В вариантах осуществления ажитация представляет собой острую ажитацию. В вариантах осуществления ажитация представляет собой хроническую ажитацию. В вариантах осуществления в изобретении предложен способ лечения ажитации, который не вызывает значительного седативного эффекта. В вариантах осуществления лечение является эффективным, при этом не вызывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0152] Иллюстративная доза дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли для введения конкретному пациенту в различных способах по изобретению будет зависеть от типа и степени патологического состояния, общего состояния здоровья конкретного пациента, конкретной формы дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащей введению, а также конкретного состава, применяемого для лечения пациента. В вариантах осуществления для доставки дозы вводят одну или более дозовых единиц (например, композицию в виде пленки). В вариантах осуществления доза может быть введена путем объединения двух или более стандартных доз, например, 60 мкг (30 мкг + 30 мкг), 90 мкг (30 мкг + 60 мкг), 120 мкг (60 мкг + 60 мкг), 150 мкг (половина 120 мкг + половина 180 мкг), 240 мкг (180 мкг + половина 120 мкг), 300 мкг (120 мкг + 180

мкг) и так далее. Дозу можно вводить один или большее количество раз в день, включая два, три, четыре, пять или шесть раз в день.

[0153] В вариантах осуществления дозировка дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,5 мкг до около 1200 мкг. Примеры подходящих дозировок включают, например, от 0,5 мкг до 1200 мкг, от 0,5 мкг до 500 мкг, от 0,5 мкг до 450 мкг, от 0,5 мкг до 405 мкг, от 0,5 мкг до 360 мкг, от 0,5 мкг до 270 мкг, от 0,5 мкг до 180 мкг и от 0,5 мкг до 120 мкг.

[0154] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 10 мкг до около 300 мкг, например, около 10 мкг, около 15 мкг, около 20 мкг, около 25 мкг, около 30 мкг, около 35 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 55 мкг, около 60 мкг, около 65 мкг, около 70 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг, около 85 мкг, около 90 мкг, около 95 мкг, около 100 мкг, около 105 мкг, около 110 мкг, около 115 мкг, около 120 мкг, около 125 мкг, около 130 мкг, около 135 мкг, около 140 мкг, около 145 мкг, около 150 мкг, около 155 мкг, около 160 мкг, около 165 мкг, около 170 мкг, около 175 мкг, около 180 мкг, около 185 мкг, около 190 мкг, около 195 мкг, около 200 мкг, около 205 мкг, около 210 мкг, около 215 мкг, около 220 мкг, около 225 мкг, около 230 мкг, около 235 мкг, около 240 мкг, около 245 мкг, около 250 мкг, около 255 мкг, около 260 мкг, около 265 мкг, около 270 мкг, около 275 мкг, около 280 мкг, около 285 мкг, около 290 мкг, около 295 мкг, около 300 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0155] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, около 120 мкг, около 125 мкг, около 130 мкг, около 135 мкг, около 140 мкг, около 145 мкг, около 150 мкг, около 155 мкг, около 160 мкг, около 165 мкг, около 170 мкг, около 175 мкг, около 180 мкг, около 185 мкг, около 190 мкг, около 195 мкг, около 200 мкг, около 205 мкг, около 210 мкг, около 215 мкг, около 220 мкг, около 225 мкг, около 230 мкг, около 235 мкг, около 240 мкг, около 245 мкг, около 250 мкг, около 255 мкг, около 260 мкг, около 265 мкг, около 270 мкг, около 275 мкг, около 280 мкг, около 285 мкг, около 290 мкг, около 295 мкг, около 300 мкг, около 305 мкг, около 310 мкг, около 315 мкг, около 320 мкг, около 325 мкг, около 330 мкг,

около 335 мкг, около 340 мкг, около 345 мкг, около 350 мкг, около 355 мкг, около 360 мкг, около 365 мкг, около 370 мкг, около 375 мкг, около 380 мкг, около 385 мкг, около 390 мкг, около 395 мкг, около 400 мкг или около 405 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, около 120 мкг и около 180 мкг.

[0156] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в дозе от около 10 мкг до около 300 мкг, например, около 10 мкг, около 15 мкг, около 20 мкг, около 25 мкг, около 30 мкг, около 35 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 55 мкг, около 60 мкг, около 65 мкг, около 70 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг, около 85 мкг, около 90 мкг, около 95 мкг, около 100 мкг, около 105 мкг, около 110 мкг, около 115 мкг, около 120 мкг, около 125 мкг, около 130 мкг, около 135 мкг, около 140 мкг, около 145 мкг, около 150 мкг, около 155 мкг, около 160 мкг, около 165 мкг, около 170 мкг, около 175 мкг, около 180 мкг, около 185 мкг, около 190 мкг, около 195 мкг, около 200 мкг, около 205 мкг, около 210 мкг, около 215 мкг, около 220 мкг, около 225 мкг, около 230 мкг, около 235 мкг, около 240 мкг, около 245 мкг, около 250 мкг, около 255 мкг, около 260 мкг, около 265 мкг, около 270 мкг, около 275 мкг, около 280 мкг, около 285 мкг, около 290 мкг, около 295 мкг, около 300 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в дозе около 10 мкг до около 300 мкг, например, от около 10 мкг до 270 мкг, от около 20 мкг до около 240 мкг, от около 30 мкг до около 180 мкг, от около 40 мкг до около 140 мкг, от около 50 мкг до около 120 мкг, от около 60 мкг до около 120 мкг, от около 70 мкг до около 100 мкг, от около 80 мкг до около 100 мкг.

[0157] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 300 мкг. В вариантах

осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 270 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 240 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 210 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 180 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 150 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 120 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 90 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 60 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 40 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта в количестве около 30 мкг. В вариантах осуществления дозировки дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в дозе от около 30 мкг до около 180 мкг (например, 30 мкг, 40 мкг, 45 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг или 180 мкг). В вариантах осуществления для доставки дозы вводят одну или несколько единиц доз.

[0158] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутримышечно в дозе от около 100 мкг до около 200 мкг, напр. около 100 мкг, около 105 мкг, около 110 мкг, около 115 мкг, около 120 мкг, около 125 мкг, около 130 мкг, около 135 мкг, около 140 мкг, около 145 мкг, около 150 мкг, около 155 мкг, около 160 мкг, около 165 мкг, около 170 мкг, около 175 мкг, около 180 мкг, около 185 мкг, около 190 мкг, около 195 мкг или около 200 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутримышечно в дозе от около 100 мкг до около 200 мкг, например, от около 120 мкг до около 190 мкг.

[0159] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально в дозе от около 500 мкг до около 1500 мкг на основе общей массы композиции для перорального применения, например, около 500 мкг, около 510 мкг, около 520 мкг, около 530 мкг, около 540 мкг, около 550 мкг, около 560 мкг, около 570 мкг, около 580 мкг, около 590 мкг, около 600 мкг, около 610 мкг, около 620 мкг, около 630 мкг, около 640 мкг, около 650 мкг, около 660 мкг, около 670 мкг, около 680 мкг, около 690 мкг, около 700 мкг, около 710 мкг, около 720 мкг, около 730 мкг, около 740 мкг, около 750 мкг, около 760 мкг, около 770 мкг, около 780 мкг, около 790 мкг, около 800 мкг, около 810 мкг, около 820 мкг, около 830 мкг, около 840 мкг, около 850 мкг, около 860 мкг, около 870 мкг, около 880 мкг, около 890 мкг, около 900 мкг, около 910 мкг, около 920 мкг, около 930 мкг, около 940 мкг, около 950 мкг, около 960 мкг, около 970 мкг, около 980 мкг, около 990 мкг, около 1000 мкг, около 1010 мкг, около 1020 мкг, около 1030 мкг, около 1040 мкг, около 1050 мкг, около 1060 мкг, около 1070 мкг, около 1080 мкг, около 1090 мкг, около 1100 мкг, около 1110 мкг, около 1120 мкг, около 1130 мкг, около 1140 мкг, около 1150 мкг, около 1160 мкг, около 1170 мкг, около 1180 мкг, около 1190 мкг, около 1200 мкг, около 1210 мкг, около 1220 мкг, около 1230 мкг, около 1240 мкг, около 1250 мкг, около 1260 мкг, около 1270 мкг, около 1280 мкг, около 1290 мкг, около 1300 мкг, около 1310 мкг, около 1320 мкг, около 1330 мкг, около 1340 мкг, около 1350 мкг, около 1360 мкг, около 1370 мкг, около 1380 мкг, около 1390 мкг, около 1400 мкг, около 1410 мкг, около 1420 мкг, около 1430 мкг, около 1440



мкг, около 1450 мкг, около 1460 мкг, около 1470 мкг, около 1480 мкг, около 1490 мкг или около 1500 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0160] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 200 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л, например, от около 200 ч\*нг/л до около 400 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 350 ч\*нг/л до около 450 ч\*нг/л.

[0161] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 200 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л, например, около 200 ч\*нг/л, около 225 нг\*ч/мл, около 250 нг\*ч/мл, около 275 нг\*ч/мл, около 300 нг\*ч/мл, около 325 нг\*ч/мл, около 350 нг\*ч/мл, около 375 нг\*ч/мл, около 400 нг\*ч/мл, около 425 нг\*ч/мл, около 450 нг\*ч/мл, около 475 нг\*ч/мл, около 500 нг\*ч/мл, около 525 нг\*ч/мл, около 550 нг\*ч/мл, около 575 нг\*ч/мл, около 600 нг\*ч/мл, около 625 нг\*ч/мл, около 650 нг\*ч/мл, около 675 нг\*ч/мл, около 700 нг\*ч/мл, около 725 нг\*ч/мл, около 750 нг\*ч/мл, около 775 нг\*ч/мл, около 800 нг\*ч/мл, около 825 нг\*ч/мл, около 850 нг\*ч/мл, около 875 нг\*ч/мл, около 900 нг\*ч/мл, около 925 нг\*ч/мл, около 950 нг\*ч/мл, около 975 нг\*ч/мл, около 1000 нг\*ч/мл, около 1025 нг\*ч/мл, около 1050 нг\*ч/мл, около 1075 нг\*ч/мл, около 1100 нг\*ч/мл, около 1125 нг\*ч/мл, около 1150 нг\*ч/мл, около 1175 нг\*ч/мл, около 1200 нг\*ч/мл, около 1225 нг\*ч/мл, около 1250 нг\*ч/мл, около 1275 нг\*ч/мл, около 1300 нг\*ч/мл, около 1325 нг\*ч/мл, около 1350 нг\*ч/мл, около 1375 нг\*ч/мл, около 1400 нг\*ч/мл, около 1425 нг\*ч/мл, около 1450 нг\*ч/мл, около 1475 нг\*ч/мл, около 1500 нг\*ч/мл, около 1525 нг\*ч/мл, около 1550 нг\*ч/мл, около 1575 нг\*ч/мл, около 1600 нг\*ч/мл, около 1625 нг\*ч/мл, около 1650 нг\*ч/мл, около 1675 нг\*ч/мл или около 1700 нг\*ч/мл, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0162] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от 80% до 125% от около 200 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от 80% до 125% от около 200 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л.

[0163] В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от 80% до 125% от около 300 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600

ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0164] В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 300 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, например, около 300 ч\*нг/л, около 325 нг\*ч/мл, около 350 нг\*ч/мл, около 375 нг\*ч/мл, около 400 нг\*ч/мл, около 425 нг\*ч/мл, около 450 нг\*ч/мл, около 475 нг\*ч/мл, около 500 нг\*ч/мл, около 525 нг\*ч/мл, около 550 нг\*ч/мл, около 575 нг\*ч/мл, около 600 нг\*ч/мл, около 625 нг\*ч/мл, около 650 нг\*ч/мл, около 675 нг\*ч/мл, около 700 нг\*ч/мл, около 725 нг\*ч/мл, около 750 нг\*ч/мл, около 775 нг\*ч/мл, около 800 нг\*ч/мл, около 825 нг\*ч/мл, около 850 нг\*ч/мл, около 875 нг\*ч/мл, около 900 нг\*ч/мл, около 925 нг\*ч/мл, около 950 нг\*ч/мл, около 975 нг\*ч/мл, около 1000 нг\*ч/мл, около 1025 нг\*ч/мл, около 1050 нг\*ч/мл, около 1075 нг\*ч/мл, около 1100 нг\*ч/мл, около 1125 нг\*ч/мл, около 1150 нг\*ч/мл, около 1175 нг\*ч/мл, около 1200 нг\*ч/мл, около 1225 нг\*ч/мл, около 1250 нг\*ч/мл, около 1275 нг\*ч/мл, около 1300 нг\*ч/мл, около 1325 нг\*ч/мл, около 1350 нг\*ч/мл, около 1375 нг\*ч/мл, около 1400 нг\*ч/мл, около 1425 нг\*ч/мл, около 1450 нг\*ч/мл, около 1475 нг\*ч/мл, около 1500 нг\*ч/мл, около 1525 нг\*ч/мл, около 1550 нг\*ч/мл, около 1575 нг\*ч/мл, около 1600 нг\*ч/мл, около 1625 нг\*ч/мл, около 1650 нг\*ч/мл, около 1675 нг\*ч/мл, около 1700 нг\*ч/мл, около 1725 нг\*ч/мл, около 1750 нг\*ч/мл, около 1775 нг\*ч/мл, около 1800 нг\*ч/мл, около 1825 нг\*ч/мл, около 1850 нг\*ч/мл, около 1875 нг\*ч/мл, около 1900 нг\*ч/мл, около 1925 нг\*ч/мл, около 1950 нг\*ч/мл, около 1975 нг\*ч/мл, около 2000 нг\*ч/мл, около 2025 нг\*ч/мл, около 2050 нг\*ч/мл, около 2075 нг\*ч/мл, около 2100 нг\*ч/мл, около 2125 нг\*ч/мл, около 2150 нг\*ч/мл, около 2175 нг\*ч/мл или около 2200 нг\*ч/мл, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 300 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, например, от около 400 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л, от около 400 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0165] В вариантах осуществления доза составляет около 45 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от 80% до 125% от около 500 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л; от около 500 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 650 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л.

[0166] В вариантах осуществления доза составляет около 45 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 650 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л.

[0167] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от 80% до 125% от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от 80% до 125% от около 500 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л.

[0168] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, а  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 3500 ч\*нг/л, например, около 500 ч\*нг/л, около 550 нг\*ч/мл, около 600 нг\*ч/мл, около 650 нг\*ч/мл, около 700 нг\*ч/мл, около 750 нг\*ч/мл, около 800 нг\*ч/мл, около 850 нг\*ч/мл, около 900 нг\*ч/мл, около 950 нг\*ч/мл, около 1000 нг\*ч/мл, около 1050 нг\*ч/мл, около 1100 нг\*ч/мл, около 1150 нг\*ч/мл, около 1200 нг\*ч/мл, около 1250 нг\*ч/мл, около 1300 нг\*ч/мл, около 1350 нг\*ч/мл, около 1400 нг\*ч/мл, около 1450 нг\*ч/мл, около 1500 нг\*ч/мл, около 1550 нг\*ч/мл, около 1600 нг\*ч/мл, около 1650 нг\*ч/мл, около 1700 нг\*ч/мл, около 1750 нг\*ч/мл, около 1800 нг\*ч/мл, около 1850 нг\*ч/мл, около 1900 нг\*ч/мл, около 1950 нг\*ч/мл, около 2000 нг\*ч/мл, около 2050 нг\*ч/мл, около 2100 нг\*ч/мл, около 2150 нг\*ч/мл, около 2200 нг\*ч/мл, около 2250 нг\*ч/мл, около 2300 нг\*ч/мл, около 2350 нг\*ч/мл, около 2400 нг\*ч/мл, около 2450 нг\*ч/мл, около 2500 нг\*ч/мл, около 2550 нг\*ч/мл, около 2600 нг\*ч/мл, около 2650 нг\*ч/мл, около 2700 нг\*ч/мл, около 2750 нг\*ч/мл, около 2800 нг\*ч/мл, около 2850 нг\*ч/мл, около 2900 нг\*ч/мл, около 2950 нг\*ч/мл, около 3000 нг\*ч/мл, около 3050 нг\*ч/мл, около 3100 нг\*ч/мл, около 3150 нг\*ч/мл, около 3200 нг\*ч/мл, около 3250 нг\*ч/мл, около 3300 нг\*ч/мл, около 3350 нг\*ч/мл, около 3400 нг\*ч/мл, около 3450 нг\*ч/мл или около 3500 нг\*ч/мл, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах реализации доза составляет около 60 мкг, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 3500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 3000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около

2500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л, например, от около 600 ч\*нг/л до около 1900 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1600 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 900 ч\*нг/л до около 1500, от около 1000 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1100 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1300 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л или от около 1400 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л.

[0169] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0170] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от 80% до 125% от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0171] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 5000 ч\*нг/л, например, около 500 ч\*нг/л, около 550 нг\*ч/мл, около 600 нг\*ч/мл, около 650 нг\*ч/мл, около 700 нг\*ч/мл, около 750 нг\*ч/мл, около 800 нг\*ч/мл, около 850 нг\*ч/мл, около 900 нг\*ч/мл, около 950 нг\*ч/мл, около 1000 нг\*ч/мл, около 1050 нг\*ч/мл, около 1100 нг\*ч/мл, около 1150 нг\*ч/мл, около 1200 нг\*ч/мл, около 1250 нг\*ч/мл, около 1300 нг\*ч/мл, около 1350 нг\*ч/мл, около 1400 нг\*ч/мл, около 1450 нг\*ч/мл, около 1500 нг\*ч/мл, около 1550 нг\*ч/мл, около 1600 нг\*ч/мл, около 1650 нг\*ч/мл, около 1700 нг\*ч/мл, около 1750 нг\*ч/мл, около 1800 нг\*ч/мл, около 1850 нг\*ч/мл, около 1900 нг\*ч/мл, около 1950 нг\*ч/мл, около 2000 нг\*ч/мл, около 2050 нг\*ч/мл, около 2100 нг\*ч/мл, около 2150 нг\*ч/мл, около 2200 нг\*ч/мл, около 2250 нг\*ч/мл, около 2300 нг\*ч/мл, около 2350 нг\*ч/мл, около 2400 нг\*ч/мл, около 2450 нг\*ч/мл, около 2500 нг\*ч/мл, около 2550

нг\*ч/мл, около 2600 нг\*ч/мл, около 2650 нг\*ч/мл, около 2700 нг\*ч/мл, около 2750 нг\*ч/мл, около 2800 нг\*ч/мл, около 2850 нг\*ч/мл, около 2900 нг\*ч/мл, около 2950 нг\*ч/мл, около 3000 нг\*ч/мл, около 3050 нг\*ч/мл, около 3100 нг\*ч/мл, около 3150 нг\*ч/мл, около 3200 нг\*ч/мл, около 3250 нг\*ч/мл, около 3300 нг\*ч/мл, около 3350 нг\*ч/мл, около 3400 нг\*ч/мл, около 3450 нг\*ч/мл, около 3500 нг\*ч/мл, около 3550 нг\*ч/мл, около 3600 нг\*ч/мл, около 3650 нг\*ч/мл, около 3700 нг\*ч/мл, около 3750 нг\*ч/мл, около 3800 нг\*ч/мл, около 3850 нг\*ч/мл, около 3900 нг\*ч/мл, около 3950 нг\*ч/мл, около 4000 нг\*ч/мл, около 4050 нг\*ч/мл, около 4100 нг\*ч/мл, около 4150 нг\*ч/мл, около 4200 нг\*ч/мл, около 4250 нг\*ч/мл, около 4300 нг\*ч/мл, около 4350 нг\*ч/мл, около 4400 нг\*ч/мл, около 4450 нг\*ч/мл, около 4500 нг\*ч/мл, около 4550 нг\*ч/мл, около 4600 нг\*ч/мл, около 4650 нг\*ч/мл, около 4700 нг\*ч/мл, около 4750 нг\*ч/мл, около 4800 нг\*ч/мл, около 4850 нг\*ч/мл, около 4900 нг\*ч/мл, около 4950 нг\*ч/мл или около 5000 нг\*ч/мл, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а диапазон  $AUC_{0-inf}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 5000 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 4500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 4000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 3500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 3000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 2500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0172] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л.

[0173] Преимущественно, доза обеспечивает  $C_{max}$  в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л; например, от около 50 нг/л до около 400 нг/л, предпочтительно от около 50 нг/л до около 300 нг/л.

[0174] Преимущественно, доза обеспечивает  $C_{\max}$  в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л; например, от около 50 нг/л до около 400 нг/л, предпочтительно от около 50 нг/л до около 300 нг/л. Преимущественно, доза обеспечивает  $AUC_{0-8}$  в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л; например, от около 200 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 1000 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-8}$  около 200 ч\*нг/л, около 300 ч\*нг/л, около 400 ч\*нг/л, около 500 ч\*нг/л, около 600 ч\*нг/л, около 700 ч\*нг/л, около 800 ч\*нг/л, около 900 ч\*нг/л, около 1000 ч\*нг/л, около 1100 ч\*нг/л, около 1200 ч\*нг/л, около 1300 ч\*нг/л, около 1400 ч\*нг/л или около 1500 ч\*нг/л. Преимущественно, доза обеспечивает  $AUC_{0-\infty}$  в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л; например, от около 300 ч\*нг/л до около 1900 ч\*нг/л, от около 400 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1600 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-\infty}$  около 200 ч\*нг/л, около 300 ч\*нг/л, около 400 ч\*нг/л, около 500 ч\*нг/л, около 600 ч\*нг/л, около 700 ч\*нг/л, около 750 ч\*нг/л, около 800 ч\*нг/л, около 850 ч\*нг/л, около 900 ч\*нг/л, около 950 ч\*нг/л, около 1000 ч\*нг/л, около 1050 ч\*нг/л, около 1100 ч\*нг/л, около 1150 ч\*нг/л, около 1200 ч\*нг/л, около 1250 ч\*нг/л, около 1300 ч\*нг/л, около 1350 ч\*нг/л, около 1400 ч\*нг/л, около 1450 ч\*нг/л или около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляет от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0175] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а  $C_{\max}$  составляет от около 30 нг/л до около 150 нг/л, например, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 65 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 85 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л,

около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л или около 150 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0176] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, диапазон  $C_{\max}$  составляет от 80% до 125% от около 50 нг/л до около 150 нг/л, от около 50 нг/л до около 125 нг/л, от около 50 нг/л до около 100 нг/л, от около 50 нг/л до около 85 нг/л, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л.

[0177] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 150 нг/л, например, от около 50 нг/л до около 125 нг/л, от около 50 нг/л до около 100 нг/л, от около 50 нг/л до около 75 нг/л, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов.

[0178] В вариантах осуществления доза составляет около 30 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 150 нг/л, например, от около 50 нг/л до около 125 нг/л, от около 50 нг/л до около 100 нг/л, от около 50 нг/л до около 85 нг/л, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов.

[0179] В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а  $C_{\max}$  составляет от около 40 нг/л до около 200 нг/л, например, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 65 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 85 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 155 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л или около 200 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0180] В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от 80% до 125% от 50 нг/л до 250 нг/л, например, от 50 нг/л до 225 нг/л,

от 50 нг/л до 200 нг/л, от 100 нг/л до 180 нг/л, от 100 нг/л до 150 нг/л, от 150 нг/л до 200 нг/л.

[0181] В вариантах осуществления доза составляет около 40 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 250 нг/л, например, от около 50 нг/л до около 225 нг/л, от около 50 нг/л до около 200 нг/л, от около 100 нг/л до около 180 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0182] В вариантах осуществления доза составляет около 45 мкг, диапазон  $C_{\max}$  составляет от 80% до 125% от около 75 нг/л до около 175 нг/л, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л.

[0183] В вариантах осуществления доза составляет около 45 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 75 нг/л до около 175 нг/л, например, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0184] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, а  $C_{\max}$  составляет от около 70 нг/л до около 300 нг/л, например, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 85 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 155 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 205 нг/л, около 210 нг/л, около 215 нг/л, около 220 нг/л, около 225 нг/л, около 230 нг/л, около 235 нг/л, около 240 нг/л, около 245 нг/л, около 250 нг/л, около 255 нг/л, около 260 нг/л, около 265 нг/л, около 270 нг/л, около 275 нг/л, около 280 нг/л, около 285 нг/л, около 290 нг/л, около 295 нг/л или около 300 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0185] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, диапазон  $C_{\max}$  составляет от 80% до 125% от около 100 нг/л до около 300 нг/л, от около 100 нг/л



до около 250 нг/л, от около 100 нг/л до около 225 нг/л, от около 100 нг/л до около 200 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л, от около 150 нг/л до около 250 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л.

[0186] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до около 250 нг/л, например, от около 100 нг/л до около 225 нг/л, от около 100 нг/л до около 200 нг/л, от около 150 нг/л до около 250 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0187] В вариантах осуществления доза составляет около 60 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до около 300 нг/л, например, от около 100 нг/л до около 250 нг/л, от около 100 нг/л до около 225 нг/л, от около 100 нг/л до около 200 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л, от около 150 нг/л до около 250 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\text{inf}}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0188] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, диапазон  $C_{\max}$  составляет от 80% до 125% от около 100 нг/л до около 400 нг/л, от 100 нг/л до около 350 нг/л, от около 100 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л.

[0189] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а диапазон  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до около 400 нг/л, например, от около 100 нг/л до около 350 нг/л, от около 100 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0190] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 30 мкг, значения средней концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 20 нг/л до около 50 нг/л (например, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л и около 45 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления значения  $C_{\max}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0191] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 60 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 25 нг/л до около 150

нг/л (например, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления средние концентрации в плазме предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0192] В вариантах осуществления доза составляет около 90 мкг, а  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до около 500 нг/л, например, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 155 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 205 нг/л, около 210 нг/л, около 215 нг/л, около 220 нг/л, около 225 нг/л, около 230 нг/л, около 235 нг/л, около 240 нг/л, около 245 нг/л, около 250 нг/л, около 255 нг/л, около 260 нг/л, около 265 нг/л, около 270 нг/л, около 275 нг/л, около 280 нг/л, около 285 нг/л, около 290 нг/л, около 295 нг/л, около 300 нг/л, около 305 нг/л, около 310 нг/л, около 315 нг/л, около 320 нг/л, около 325 нг/л, около 330 нг/л, около 335 нг/л, около 340 нг/л, около 345 нг/л, около 350 нг/л, около 355 нг/л, около 360 нг/л, около 365 нг/л, около 370 нг/л, около 375 нг/л, около 380 нг/л, около 385 нг/л, около 390 нг/л, около 395 нг/л, около 400 нг/л, около 405 нг/л, около 410 нг/л, около 415 нг/л, около 420 нг/л, около 425 нг/л, около 430 нг/л, около 435 нг/л, около 440 нг/л, около 445 нг/л, около 450 нг/л, около 455 нг/л, около 460 нг/л, около 465 нг/л, около 470 нг/л, около 475 нг/л, около 480 нг/л, около 485 нг/л, около 490 нг/л, около 495 нг/л или около 500 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0193] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 90 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 30 нг/л до около 150 нг/л (например, около 30 нг/л, 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л или около 145

нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления значения  $C_{\max}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0194] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 120 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 200 нг/л (например, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л или около 200 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления средние значения концентрации в плазме предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0195] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 180 мкг, средняя концентрация в плазме находится в диапазоне от около 100 нг/л до около 450 нг/л (например, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л или около 450 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления значения  $C_{\max}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0196] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 240 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 100 нг/л до около 400 нг/л (например, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около

145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 395 нг/л, около 400 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6. В вариантах осуществления значения  $C_{\max}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0197] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 30 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 10 нг/л до около 100 нг/л (например, около 10 нг/л, около 15 нг/л, около 20 нг/л, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л или около 95 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0198] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 60 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 10 нг/л до около 150 нг/л (например, около 10 нг/л, около 15 нг/л, около 20 нг/л, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л или около 150 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0199] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 90 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 25 нг/л до около 150 нг/л (например, около 25 нг/л, около 30 нг/л, 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л или около 150 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0200] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 120 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 200 нг/л (например, около 55 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л и около 195 нг/л или около 200 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0201] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 180 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 100 нг/л до около 400 нг/л (например, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, или около 400 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0202] В вариантах осуществления изобретения, когда доза составляет 240 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л (например, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 395 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 460 нг/л, около 465 нг/л, около 475 нг/л, около 480 нг/л, около 485 нг/л, около 490 нг/л, около 495 нг/л или около 500 нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями) после введения дексмететомидина или его

фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0203] В вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет от 1 до 100 лет, например, около 1 года, около 2 лет, около 3 лет, около 4 лет, около 5 лет, около 6 лет, около 7 лет, около 8 лет, около 9 лет, около 10 лет, около 11 лет, около 12 лет, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, около 18 лет, около 19 лет, около 20 лет, около 25 лет, около 30 лет, около 35 лет, около 40 лет, около 45 лет, около 50 лет, около 55 лет, около 60 лет, около 65 лет, около 70 лет, около 75 лет, около 80 лет, около 85 лет, около 90 лет, около 95 лет, около 100 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0204] В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 1 до 18 лет, например, около 1 года, около 2 лет, около 3 лет, около 4 лет, около 5 лет, около 6 лет, около 7 лет, около 8 лет, около 9 лет, около 10 лет, около 11 лет, около 12 лет, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, около 18 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0205] В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 10 до 17 лет, например, около 10 лет, около 11 лет, около 12 лет, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0206] В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 13 до 17 лет, например, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0207] В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 18 лет до 64 лет, например, около 18 лет, около 19 лет, около 20 лет, около 21 года, около 22 лет, около 23 лет, около 24 лет, около 25 лет, около 26 лет, около 27 лет, около 28 лет, около 29 лет, около 30 лет, около 31 года, около 32 лет, около 33 лет, около 34 лет, около 35 лет, около 36 лет, около 37 лет, около 38 лет, около 39 лет, около 40 лет, около 41 года, около 42 лет, около 43 лет, около 44 лет, около 45 лет, около 46 лет, около 47 лет, около 48 лет, около 49 лет, около 50 лет, около 51 года, около 52 лет, около 53 лет, около 54 лет, около 55 лет, около 56 лет, около 57 лет, около 58 лет, около 59 лет, около 60 лет, около 61 года, около 62 лет, около 63 лет, около 64 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0208] В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 21 года до 50 лет, например, около 21 года, около 22 лет, около 23 лет, около 24 лет, около 25 лет, около 26 лет, около 27 лет, около 28 лет, около 29 лет, около 30 лет, около 31 года, около 32 лет, около 33 лет, около 34 лет, около 35 лет, около 36 лет, около 37 лет, около 38 лет, около 39 лет, около 40 лет, около 41 года, около 42 лет, около 43 лет, около 44 лет, около 45 лет, около 46 лет, около 47 лет, около 48 лет, около 49 лет, около 50 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0209] В вариантах осуществления возраст субъекта превышает 64 года. В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от 65 лет до 80 лет, например, около 65 лет, около 66 лет, около 67 лет, около 68 лет, около 69 лет, около 70 лет, около 71 года, около 72 лет, около 73 лет, около 74 лет, около 75 лет, около 76 лет, около 77 лет, около 78 лет, около 79 лет, около 80 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления возраст субъекта составляет от около 75 лет до около 80 лет, например, около 75 лет, около 76 лет, около 77 лет, около 78 лет, около 79 лет, около 80 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления возраст субъекта превышает 80 лет, например, составляет около 81 года, около 82 лет, около 83 лет, около 84 лет, около 85 лет, около 86 лет, около 87 лет, около 88 лет, около 89 лет, около 90 лет, около 91 года, около 92 лет, около 93 лет, около 94 лет, около 95 лет, около 96 лет, около 97 лет, около 98 лет, около 99 лет, около 100 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0210] Для достижения желаемой дозы дексмететомидин можно вводить через слизистую оболочку полости рта в виде одной стандартной дозы, нескольких стандартных доз, части одной или нескольких стандартных доз (например, половины стандартной дозы) или их комбинации. Например, для введения 120 мкг дексмететомидина пациенту может быть введена однократная стандартная доза 120 мкг дексмететомидина, две стандартные дозы 60 мкг дексмететомидина или половина стандартной дозы 240 мкг дексмететомидина. В вариантах осуществления дексмететомидин вводят в виде пленки. Таким образом, половинные дозы могут быть получены путем разрезания пленки пополам, например, при разрезании пленки 120 мкг или 180 мкг пополам можно получить дозу 60 мкг и 90 мкг, соответственно.

[0211] В вариантах осуществления доза может быть введена несколько раз (например, от одного до четырех раз) с соответствующим интервалом между приемами (например, каждые 0,5 часа) для достижения желаемого эффекта; например, стандартная доза 20 мкг или стандартная доза 60 мкг может быть введена четыре раза с интервалом между приемами каждые 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы для получения эффекта дозы 80 мкг и дозы 240 мкг, соответственно. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до двух раз с соответствующим интервалом дозирования (каждые 12 часов) для достижения желаемого эффекта; например, стандартную дозу 120 мкг вводят два раза в день с интервалом в 12 часов для получения эффекта дозы 240 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, каждые 1-6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 120 мкг (начальная доза), а затем еще семь доз в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, каждые 1-6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 180 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 240 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг в день с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 300 мкг (начальная доза) с последующим введением дополнительных пяти доз по 120 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг. В вариантах осуществления дексмететомидин или его



фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки.

[0212] В вариантах осуществления дозировку дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить от одного до шести раз в день.

[0213] В вариантах осуществления дозировку дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить от одного до четырех раз в день.

В вариантах осуществления дозировку дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить два раза в день.

[0214] В вариантах осуществления, дексмететомидин вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или трансбуккально) от одного до десяти раз в день с соответствующим интервалом дозирования (например, через каждые 30 минут) в течение 6 часов после первой дозы для получения желаемого эффекта; например, стандартную дозу 20 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования каждые 30 минут в течение 6 часов после первой дозы, для получения эффекта дозы 80 мкг, или стандартную дозу 60 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования каждые 30 минут в течение 6 часов после первой дозы для получения эффекта дозы 240 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до двух раз с соответствующим интервалом дозирования (например, с интервалом по меньшей мере в 12 часов) для достижения желаемого эффекта; например, стандартную дозу 120 мкг вводят два раза в день с интервалом в 12 часов. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, дозу 120 мкг (начальная доза) вводят дополнительно семь раз в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 180 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти

раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 240 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг. В вариантах осуществления каждую единицу дозы можно вводить от одного до десяти раз с соответствующим интервалом дозирования (например, по меньшей мере от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят дозу 300 мкг (начальная доза), а затем еще шесть доз по 120 мкг с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 900 мкг.

[0215] В вариантах осуществления меньшую дозу вводят утром (например, от около 10 мкг до около 60 мкг), а большую дозу вводят вечером или на ночь (например, дозы свыше 60 мкг).

[0216] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально, через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально), внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно, трансдермально, интратрахеально, интраперитонеально, интраорбитально, путем имплантации, ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

[0217] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту сублингвальным, буккальным, пероральным, интраназальным или парентеральным путем. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвальным или буккальным путем.

[0218] В вариантах осуществления настоящее изобретение представляет собой способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта-человека с деменцией. В вариантах осуществления настоящее изобретение представляет собой способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта-человека с деменцией, который не вызывает значительного седативного эффекта.

[0219] В вариантах осуществления настоящее изобретение представляет собой способ лечения агитации или признаков агитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта,

включающий введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления субъект с деменцией имеет болезнь Альцгеймера. В вариантах осуществления 30 мкг, 40 мкг, 60 мкг или 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день вводят в однократной дозе в день. В вариантах осуществления, дополнительную дозу (например, 10 мкг, 20 мкг, 30 мкг или 40 мкг) можно вводить через подходящий период времени (например, 2, 4, 6, 8 или 12 часов) в случае стойкой или рецидивирующей ажитации. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку ротовой полости в виде стандартной дозы, составляющей от около 30 мкг до около 90 мкг, от 1 до 6 раз в день. Например, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз каждые 2 часа, каждые 4 часа, каждые 6 часов, каждые 8 часов, каждые 10 часов или каждые 12 часов. В вариантах осуществления стандартную дозу, составляющую от около 30 мкг до 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли вводят от одного до шести раз в день с интервалом в 2 часа с предоставлением максимум трех доз в течение 12 часов после введения первой дозы. В вариантах осуществления каждую стандартную дозу, содержащую от около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, можно принимать от одного до четырех раз в день с интервалом в 2 часа с предоставлением максимум двух доз в течение 12 часов после введения первой дозы. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки. В вариантах осуществления необходимую дозу получают путем разрезания пленки пополам для доставки половинной дозы, например, доза 60 мкг может быть введена с половиной второй дозы 60 мкг (30 мкг) для получения дозы 90 мкг.

[0220] В вариантах осуществления повторную дозу нельзя вводить, пока не пройдет 2 или более часов после введения начальной дозы и после проведения оценки через 2 часа после введения начальной дозы. В вариантах осуществления повторную дозу необходимо ввести в течение 12 часов после первоначальной дозы и на основании

изменения показателя PЕC по сравнению с исходным уровнем <40%. В некоторых вариантах осуществления максимальное количество повторных доз для одного субъекта составляет 1.

[0221] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с деменцией, без индукции значительной седации, включающий введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом ажитация представляет собой острую ажитацию. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с деменцией, без индукции значительной седации, включающий введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом ажитация представляет собой хроническую ажитацию.

[0222] В настоящем изобретении предложены способы лечения ажитации у пациентов пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии ажитации.

[0223] Данные показали, что дозы, превышающие около 90 мкг, имеют негативные последствия у пациентов пожилого возраста с деменцией и не применяются; например, более высокие дозы могут вступать во взаимодействие с лекарственными средствами от повышенного артериального давления, вызывая неприемлемое снижение артериального давления, брахикардию и головокружение; в тяжелых случаях могут возникать обмороки. Однако, при определенных обстоятельствах дозы выше около 90 мкг могут быть использованы у пациентов пожилого возраста с деменцией при ажитации, при условии, что пациент не подвержен риску развития побочных эффектов в виде гипотензии. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрено введение доз, превышающих около 90 мкг, пациентам, которые не получали лечение гипертензии в течение не менее 10 часов, не менее 24 часов, не менее 48 часов или не менее недели до введения дексмететомидина. Такие более высокие дозы могут составлять от около 100 мкг до около 130 мкг; например, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг или около 130 мкг. Преимуществом является

то, что дексмететомидин может быть использован для замены препарата для лечения гипертонии при одновременном лечении как ажитации, так и гипертонии.

[0224] В вариантах осуществления дексмететомидин может быть введен пациентам пожилого возраста с деменцией, находящимся в состоянии ажитации, способом, позволяющим избежать метаболизма первого прохождения; например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, трансдермально. Предпочтительно доставка осуществляется через слизистую оболочку полости рта, например, буккально или сублингвально. В вариантах осуществления лекарственная форма представляет собой пленку. Подходящие пленки описаны в патенте США № 10 792 246, который полностью включен в данный документ посредством ссылки для всех целей. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет 55 лет или более, например, около 55 лет, около 56 лет, около 57 лет, около 58 лет, около 59 лет, около 60 лет, около 61 года, около 62 лет, около 63 лет, около 64 лет, около 65 лет, около 66 лет, около 67 лет, около 68 лет, около 69 лет, около 70 лет, около 71 года, около 72 лет, около 73 лет, около 74 лет, около 75 лет, около 76 лет, около 77 лет, около 78 лет, около 79 лет, около 80 лет, около 81 года, около 82 лет, около 83 лет, около 84 лет, около 85 лет, около 86 лет, около 87 лет, около 88 лет, около 89 лет, около 90 лет, около 91 года, около 92 лет, около 93 лет, около 94 лет, около 95 лет, около 96 лет, около 97 лет, около 98 лет, около 99 лет, около 100 лет. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет около 65 лет или более. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет около 70 лет или более. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет от 75 до 80 лет. В вариантах осуществления возраст пожилого пациента составляет около 80 лет или более. В вариантах осуществления пациент пожилого возраста имеет как деменцию, так и болезнь Альцгеймера.

[0225] В вариантах осуществления ажитация представляет собой острую ажитацию. В вариантах осуществления ажитация представляет собой хроническую ажитацию.

[0226] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения ажитации у пациентов пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии ажитации, причем доза дексмететомидина составляет от около 30 мкг до

около 90 мкг (например, 40 мкг); при этом  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом способ введения представляет собой введение через слизистую оболочку полости рта, внутривенное, внутримышечное, подкожное или чрезкожное введение; и при этом возраст пожилого пациента составляет 65 лет или более. Например, доза может составлять от около 30 мкг до около 90 мкг; например, от около 30 мкг до около 60 мкг; от около 60 мкг до около 90 мкг, от около 30 мкг до около 45 мкг или от около 30 мкг до около 40 мкг. В вариантах осуществления доза может составлять около 30 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг.

[0227] В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-8}$  в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л; например, от около 200 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л или от около 1000 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-8}$  около 200 ч\*нг/л, около 300 ч\*нг/л, около 400 ч\*нг/л, около 500 ч\*нг/л, около 600 ч\*нг/л, около 700 ч\*нг/л, около 800 ч\*нг/л, около 900 ч\*нг/л, около 1000 ч\*нг/л, около 1100 ч\*нг/л, около 1200 ч\*нг/л, около 1300 ч\*нг/л, около 1400 ч\*нг/л или около 1500 ч\*нг/л.

[0228] В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 5000 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 3500 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л; например, от около 300 ч\*нг/л до около 1900 ч\*нг/л, от около 400 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1600 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. В вариантах осуществления доза обеспечивает  $AUC_{0-inf}$  около 200 ч\*нг/л, около 300 ч\*нг/л, около 400 ч\*нг/л, около 500 ч\*нг/л, около 600 ч\*нг/л, около 700 ч\*нг/л, около 750 ч\*нг/л, около 800 ч\*нг/л, около 850 ч\*нг/л, около 900 ч\*нг/л, около 950 ч\*нг/л, около 1000 ч\*нг/л, около 1050

ч\*нг/л, около 1100 ч\*нг/л, около 1150 ч\*нг/л, около 1200 ч\*нг/л, около 1250 ч\*нг/л, около 1300 ч\*нг/л, около 1350 ч\*нг/л, около 1400 ч\*нг/л, около 1450 ч\*нг/л, около 1500 ч\*нг/л, около 1600 ч\*нг/л, около 1700 ч\*нг/л, около 1800 ч\*нг/л, около 1900 ч\*нг/л, около 2000 ч\*нг/л, около 2100 ч\*нг/л, около 2200 ч\*нг/л, около 2300 ч\*нг/л, около 2400 ч\*нг/л, около 2500 ч\*нг/л, около 2600 ч\*нг/л, около 2700 ч\*нг/л, около 2800 ч\*нг/л, около 2900 ч\*нг/л, около 3000 ч\*нг/л, около 3100 ч\*нг/л, около 3200 ч\*нг/л, около 3300 ч\*нг/л, около 3400 ч\*нг/л, около 3500 ч\*нг/л, около 2200 ч\*нг/л, около 3600 ч\*нг/л, около 3700 ч\*нг/л, около 3800 ч\*нг/л, около 3900 ч\*нг/л, около 4000 ч\*нг/л, около 4100 ч\*нг/л, около 4200 ч\*нг/л, около 4300 ч\*нг/л, около 4400 ч\*нг/л, около 4500 ч\*нг/л, около 4600 ч\*нг/л, около 4700 ч\*нг/л, около 4800 ч\*нг/л, около 4900 ч\*нг/л или около 5000 ч\*нг/л, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-8}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений. В вариантах осуществления  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\text{inf}}$  предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений. Диапазоны, полученные при использовании этих доз дексмедетомидина, не были ожидаемыми на основании предыдущих исследований. Действительно, по сравнению с пациентами с шизофренией, данные  $C_{\max}$  увеличились на около 38%, а данные AUC увеличились на около 55%.

[0229] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-8}$  дексмедетомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л; причем  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-\text{inf}}$  дексмедетомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л; при этом  $C_{\max}$  составляет от

около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального. В вариантах осуществления способ лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту от около 30 мкг до около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, например, около 30 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг. В вариантах осуществления способ лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления способ лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления способ лечения эпизода острой ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления пациент не испытывает значительной седации в течение около 60 минут после введения.

[0230] В вариантах осуществления в изобретении предложены способы лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-8}$  дексмететомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л; при этом  $C_{max}$  составляет от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  дексмететомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л; при этом  $C_{max}$  составляет от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ



введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального. В вариантах осуществления способ лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту от около 30 мкг до около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, например, около 30 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг. В вариантах осуществления способ лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией включает введение пациенту около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления пациент не испытывает значительной седации в течение около 60 минут после введения.

[0231] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  дексмететомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 3500 ч\*нг/л; при этом  $C_{max}$  составляет от около 50 нг/л до около 300 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения хронической ажитации у пациента пожилого возраста с деменцией, включающие введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  дексмететомидина в диапазоне от около 200 ч\*нг/л до около 5000 ч\*нг/л; при этом  $C_{max}$  составляет от около 50 нг/л до около 500 нг/л; при этом возраст пациента составляет 65 лет или более; при этом способ введения выбран из оромукозального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального.

[0232] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 30 мкг до около 130 мкг, при этом пациент не получал лечения гипертонии в течение около 10 часов до введения дексмететомидина.

[0233] В вариантах осуществления в настоящем изобретении также предложены способы контроля или лечения ажитации у субъектов с делирием, включающие введение от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления субъект является госпитализированным. В вариантах осуществления субъект госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в дозе около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 120 мкг, около 150 мкг, около 180 мкг, около 210 мкг, около 240 мкг, около 270 мкг или около 300 мкг.

[0234] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы контроля или лечения ажитации у субъектов с делирием, включающие введение дозы около 40 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или около 150 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом возраст субъекта составляет более 64 лет. В вариантах осуществления можно вводить от одной до десяти доз с соответствующим интервалом дозирования (например, от 1 до 6 часов) для достижения желаемого эффекта; например, вводят около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или около 150 мкг (начальная доза), а затем еще 5-7 доз по около 60 мкг в течение дня с интервалом от около 1 до около 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы около 480 мкг.

[0235] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта от около 10 мкг до около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией, например, около 10 мкг, около 15 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 10 мкг дексмететомидина или его

фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 20 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с шизофренией. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с биполярным расстройством. В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с биполярным

расстройством. В вариантах осуществления возраст субъекта составляет 13–17 лет. В вариантах осуществления возраст субъекта составляет 10–17 лет. В вариантах осуществления ажитация является острой. В вариантах осуществления у субъекта диагностирован аттенуированный психотический синдром по DSM-5 298.8 (F28). В варианте осуществления пациент имеет  $\geq 4$  баллов по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PEC на исходном уровне. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта, сублингвально или буккально в виде пленки. В вариантах осуществления снижение ажитации или признаков ажитации измеряют по относительному изменению балла по шкале PEC после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления клиническое улучшение ажитации измеряют с помощью шкал PANSS, ACES и/или CGI-I.

[0236] В вариантах осуществления возраст педиатрического субъекта составляет от 1 до 18 лет, например, около 1 года, около 2 лет, около 3 лет, около 4 лет, около 5 лет, около 6 лет, около 7 лет, около 8 лет, около 9 лет, около 10 лет, около 11 лет, около 12 лет, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, около 18 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0237] В вариантах осуществления возраст педиатрического субъекта составляет от 10 до 17 лет, например, около 10 лет, около 11 лет, около 12 лет, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0238] В вариантах осуществления возраст педиатрического субъекта составляет от 13 до 17 лет, например, около 13 лет, около 14 лет, около 15 лет, около 16 лет, около 17 лет, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0239] В вариантах осуществления в настоящем изобретении также предложены способы лечения или облегчения синдрома отмены опиоидов, включающие введения композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорида) нуждающемуся в этом пациенту-человеку. В вариантах осуществления первые проявления синдрома отмены опиоидов начинаются в течение 6-24 часов после последнего употребления

опиоидов.

[0240] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид), нуждающемуся в этом пациенту, причем дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 мкг до около 600 мкг, например, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг, около 130 мкг, около 140 мкг, около 150 мкг, около 160 мкг, около 170 мкг, около 180 мкг, около 190 мкг, около 200 мкг, около 210 мкг, около 220 мкг, около 230 мкг, около 240 мкг, около 250 мкг, около 260 мкг, около 270 мкг, около 280 мкг, около 290 мкг, около 300 мкг, около 310 мкг, около 320 мкг, около 330 мкг, около 340 мкг, около 350 мкг, около 360 мкг, около 370 мкг, около 380 мкг, около 390 мкг, около 400 мкг, около 410 мкг, около 420 мкг, около 430 мкг, около 440 мкг, около 450 мкг, около 460 мкг, около 470 мкг, около 480 мкг, около 490 мкг, около 500 мкг, около 510 мкг, около 520 мкг, около 530 мкг, около 540 мкг, около 550 мкг, около 560 мкг, около 570 мкг, около 580 мкг, около 590 мкг или около 600 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мкг два раза в день (с интервалом в 12 часов). В вариантах осуществления возраст пациента составляет по меньшей мере 18 лет. В вариантах осуществления период отмены составляет до 14 дней. В вариантах осуществления период отмены составляет до 12 дней. В вариантах осуществления период отмены составляет до 10 дней. В вариантах осуществления период отмены составляет до 6 дней.

[0241] Неожиданно было обнаружено, что дексмететомидин эффективно сокращает период отмены опиоидов у субъекта. Этот факт является удивительным, поскольку опиоиды (например, фентанил) со временем локализуются в жировой ткани, периодически выделяются и оказывают непредсказуемое воздействие на пациентов во время процесса отмены. Из-за высокой степени вариабельности и периодического высвобождения опиоидов клиницисты не ожидали, что повторное

введение дексмететомидина будет эффективной терапией.

[0242] В варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день. В вариантах осуществления период отмены составляет от 1 дня до 14 дней, например, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0243] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода отмены опиоидов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день. В вариантах осуществления период отмены составляет от 1 дня до 14 дней, например, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0244] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день. В вариантах осуществления период отмены составляет до около 60 дней. В вариантах осуществления период отмены может составлять 59 дней, 58 дней, 57 дней, 56 дней, 55 дней, 54 дня, 53 дня, 52 дня, 51 день, 50 дней, 49 дней, 48 дней, 47 дней, 46 дней, 45 дней, 44 дня, 43 дня, 42 дня, 41 день, 40 дней, 39 дней, 38 дней, 37 дней, 36 дней, 35 дней, 34 дня, 33 дня, 32 дня, 31 день, 30 дней, 29 дней, 28 дней, 27 дней, 26 дней, 25 дней, 24 дня, 23 дня, 22 дня, 21 день, 20 дней, 19 дней, 18 дней, 17 дней, 16 дней, 15 дней, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0245] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день, при

этом период синдрома отмены составляет до 14 дней. В вариантах осуществления период отмены составляет до 12 дней. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день, при этом период отмены составляет до около 60 дней. В вариантах осуществления, субъект-человек является взрослым (например, в возрасте по меньшей мере 18 лет), страдающим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, и который физически зависит от опиоидов. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид) вводят сублингвально в виде пленки. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в дозе от около 30 мкг до около 600 мкг, например, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг, около 130 мкг, около 140 мкг, около 150 мкг, около 160 мкг, около 170 мкг, около 180 мкг, около 190 мкг, около 200 мкг, около 210 мкг, около 220 мкг, около 230 мкг, около 240 мкг, около 250 мкг, около 260 мкг, около 270 мкг, около 280 мкг, около 290 мкг, около 300 мкг, около 310 мкг, около 320 мкг, около 330 мкг, около 340 мкг, около 350 мкг, около 360 мкг, около 370 мкг, около 380 мкг, около 390 мкг, около 400 мкг, около 410 мкг, около 420 мкг, около 430 мкг, около 440 мкг, около 450 мкг, около 460 мкг, около 470 мкг, около 480 мкг, около 490 мкг, около 500 мкг, около 510 мкг, около 520 мкг, около 530 мкг, около 540 мкг, около 550 мкг, около 560 мкг, около 570 мкг, около 580 мкг, около 590 мкг или около 600 мкг, включая все значения и диапазоны между этими значениями. В вариантах осуществления, дексмететомидинили его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку рта в диапазоне доз от около 30 мкг до около 600 мкг в виде разовой дозы. В вариантах осуществления, дексмететомидин вводят в дозе около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, около 180 мкг, около 240 мкг или

около 300 мкг два раза в день с интервалом около 12 часов в течение периода не менее 3 дней (например, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней или 13 дней). В вариантах осуществления, каждую единицу можно вводить с подходящим интервалом между дозами (например, около 12 часов между дозами) или можно вводить одновременно, например, две единицы по 30 мкг можно вводить одновременно для получения эффекта дозы 60 мкг или три единицы по 60 мкг можно вводить одновременно, чтобы вызвать эффект дозы 180 мкг.

[0246] В вариантах осуществления, опиоид может быть выбран из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанила, карфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропаксифен (пропаксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина. В вариантах осуществления, опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до отмены.

[0247] В вариантах осуществления диапазон доз дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от около 30 мкг до около 600 мкг. Например, композиция содержит стандартную дозу около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, 150 мкг, 180 мкг, 240 мкг или 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления разовая доза около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли эффективна в течение по меньшей мере около 24 часов. В вариантах осуществления, дозу вводят два раза в день. В вариантах осуществления композицию вводят два раза в день в течение 7 дней.

[0248] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения снижения симптомов отмены опиоидов в день 6 через 2 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида) находятся в диапазоне от около 40 нг/л до около 500 нг/л (например, от около 40 нг/л до около 450 нг/л; от около 40 нг/л до около 400 нг/л; от около 40 нг/л до около 350 нг/л; от около 40 нг/л до около 300 нг/л; от около 40 нг/л до около 250 нг/л; от около 40 нг/мл до около 200 нг/л; от около 50 нг/л до около 150 нг/л; от около 60 нг/л до около 150 нг/л; от около 70 нг/л до около 100 нг/л, включая около



75 нг/л; около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л, около 105 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л).

[0249] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения снижения симптомов отмены опиоидов в день 6 через 6 часов после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида) находятся в диапазоне от около 20 нг/л до около 200 нг/л (например, от около 20 нг/л до около 180 нг/л; от около 20 нг/л до около 175 нг/л; от около 30 нг/л до около 170 нг/л; от около 35 нг/л до около 165 нг/л; от около 40 нг/л до около 160 нг/л; от около 50 нг/л до около 150 нг/л; от около 65 нг/л до около 125 нг/л; от около 60 нг/л до около 100 нг/л; включая около 70 нг/л; около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 85 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л).

[0250] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения уменьшения симптомов отмены опиоидов в день 6 через 12 часов после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида), находятся в диапазоне от около 20 нг/л до около 150 нг/л (например, от около 20 нг/л до около 125 нг/л; от около 20 нг/л до около 100 нг/л; от около 30 нг/л до около 90 нг/л, от около 30 нг/л до около 75 нг/л).

[0251] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения снижения симптомов отмены опиоидов в день 12 через 2 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида) находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л (например, от около 50 нг/л до около 450 нг/л; от около 50 нг/л до около 400 нг/л; от около 75 нг/л до около 350 нг/л; от около 75 нг/мл до около 300 нг/л; от около 90 нг/л до около 250 нг/л; от около 90 нг/л до около 200 нг/л; от около 100 нг/л до около 150 нг/л, включая около 140 нг/л, около 130 нг/л, около 125 нг/л, около 120 нг/л, около 110 нг/л).

[0252] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения снижения симптомов отмены опиоидов в день 12 через 6 часов после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида) находятся в диапазоне от около 20 нг/л до около 250 нг/л (например, от около 20 нг/л до около 225 нг/л, от около 20 нг/л до около 200 нг/л, от

около 20 нг/л до около 180 нг/л; от около 20 нг/л до около 175 нг/л; от около 30 нг/л до около 170 нг/мл; от около 35 нг/л до около 165 нг/л; от около 40 нг/л до около 160 нг/л; от около 50 нг/л до около 150 нг/л; от около 65 нг/л до около 125 нг/л; от около 60 нг/л до около 100 нг/л, включая около 70 нг/л; около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 85 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л).

[0253] В вариантах осуществления средние концентрации в плазме, необходимые для достижения уменьшения симптомов отмены опиоидов в день 12 через 12 часов после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, находятся в диапазоне от около 10 нг/л до 150 нг/л (например, от около 10 нг/л до 140 нг/л; от около 20 нг/л до около 130 нг/л; от около 30 нг/л до около 120 нг/л; от около 40 нг/л до около 100 нг/л; от около 50 нг/л до около 90 нг/л; от около 75 нг/л до около 90 нг/л).

[0254] В вариантах осуществления средние значения концентрации в плазме предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0255] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения проявлений токсичности кокаина и/или симптомов, ассоциированных с токсичностью кокаина, включающий введение через слизистую оболочку ротовой полости эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки для слизистой оболочки ротовой полости в диапазоне доз от около 30 мкг до около 400 мкг в виде разовой дозы или в виде терапии со множеством доз. В вариантах осуществления настоящего изобретения также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 600 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмететомидина гидрохлорида). В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 120 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 180 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 150 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 240 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет около 300 мкг.

#### **Клинические конечные точки**

[0256] Снижение ажитации у пожилых пациентов с деменцией может быть оценено с помощью различных измерений по шкалам: PEC, PAS, ACES, Mod-CMAI и/или CGI-I.

[0257] В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла по шкале PEC более чем на -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9 или -10 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 30 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -4 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 40 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -5 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 60 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -7 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления снижение балла PEC сохраняется в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после введения композиции.

[0258] В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла по шкале PAS более чем на -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9 или -10 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 30 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PAS более чем на -3 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции.

[0259] В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 40 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PAS более чем на -4 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 60 мкг и пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -5 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления снижение балла PAS сохраняется в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после введения композиции.

[0260] В вариантах осуществления пациент достигает среднего изменения балла по

шкале Mod-CMAI более чем на -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -14, -15, -16, -17 или -18 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 30 мкг и пациент достигает среднего изменения балла по шкале Mod-CMAI более чем на -7 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 40 мкг и пациент достигает среднего изменения балла по шкале Mod-CMAI более чем на -10 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 60 мкг и пациент достигает среднего изменения балла по шкале Mod-CMAI более чем на -13 относительно исходного уровня в течение 2 часов после введения композиции. В вариантах осуществления снижение балла по шкале Mod-CMAI сохраняется в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после введения композиции.

[0261] В вариантах осуществления пациент достигает улучшения балла CGI-I до уровня около 1 (очень значительное улучшение) или около 2 (значительное улучшение). В вариантах осуществления улучшение показателей сохраняется в течение периода от около 2 часов до около 6 часов. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 30 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 40 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 60 мкг. В вариантах осуществления показатель сохраняется в течение периода от около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или около 12 часов.

[0262] В вариантах осуществления агитация снижается до уровня 2 (умеренная агитация), 3 (легкая агитация) или 4 (нормальное поведение) через 2 часа после введения композиции, как измерено по шкале оценки агитации и спокойствия (ACES). В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 60 мкг. В вариантах осуществления доза дексмететомидина составляет 40 мкг. В вариантах осуществления агитация снижается до уровня 3 (легкая агитация).

[0263] В вариантах осуществления, после введения от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида дексмететомидина) агитированному субъекту-человеку с делирием, госпитализированному (например, в отделение интенсивной терапии), агитация или

признаки агитации и тяжесть делирия значительно снижается по данным шкал RASS и DRS-R-98, соответственно. Например, агитация или признаки агитации и тяжесть делирия значительно уменьшаются по данным шкал RASS и DRS-R-98 непосредственно до и после каждых 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов или 6 часов после введения дексмететомидина. В вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение RASS на 2 или более баллов через 2 часа после введения от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение RASS на 2 или более баллов через 2 часа после введения около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, около 180 мкг, около 240 мкг или около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение RASS на 2 или более баллов через 2 часа после введения от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем исходный балл по шкале RASS субъекта был не меньше или равен -3.

[0264] Лечение или улучшение симптомов отмены опиоидов состояния можно измерить с помощью множества хорошо известных в данной области способов, включая, помимо прочего, Клиническую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов Госсоба (SOWS-Gossop).

[0265] В вариантах осуществления симптомы отмены после лечения оценивают с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсоба (SOWS-Gossop) (например, в течение 10-дневного периода).

[0266] В вариантах осуществления после введения стандартной дозы около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, около 180 мкг, около 240 мкг или около 300 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку, испытывающему симптомы отмены опиоидов (например, агитация или признаки агитации), при этом симптомы отмены опиоидов значительно уменьшаются, что определяется по относительным баллам по шкале COWS и/или шкале SOWS-Gossop непосредственно перед и через 2 часа после введения

дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления каждую стандартную дозу можно вводить два раза в день в течение соответствующего периода синдрома отмены (например, в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней).

## **Фармацевтические композиции**

### Лекарственные формы/способы введения

[0267] В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель, в частности пленки. В вариантах осуществления указанную пленку помещают под язык, близко к основанию языка, с левой или правой стороны. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки, в частности пленки. В вариантах осуществления, пленка прикладывается к внутренней поверхности губы или щеки, близко к линии челюсти. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту парентерально в форме внутримышечной инъекции. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в форме таблеток, перорально распадающихся таблеток (ODT), шипучих таблеток, капсул, пеллет, пилюль, пастилок или троше, порошков, диспергируемых гранул, облаток, водных растворов, сиропов, эмульсий, суспензий, растворов, мягких гелей, дисперсий и тому подобное. В вариантах осуществления, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально в форме перорально распадающейся таблетки

[0268] Согласно настоящему изобретению дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту-человеку различными путями, включая введение через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально), перорально, парентерально и т.п. Составы, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, описаны ниже.

Дополнительные составы, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, описаны в публикации US 2020/0000717, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

*Составы для слизистой оболочки рта (сублингвальные и/или буккальные составы)*

[0269] Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в соответствии с настоящим описанием в лекарственных формах, подходящих для введения через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвального или буккального). Такие лекарственные формы включают таблетки, порошки, пилюли, пленки, капсулы, жидкости, гели, сиропы, полужидкие массы, суспензии и т.п. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль приготовлены в виде пленочного продукта.

[0270] Носители, подходящие для включения в составы для слизистой оболочки полости рта (например, сублингвальные или буккальные), включают, помимо прочего, сахара, крахмалы, целлюлозу и ее производные, солод, желатин, тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновую кислоту, растворы с фосфатным буфером, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенную воду и их комбинации. Могут быть предпочтительны носители, которые легко растворяются в слюне.

[0271] Составы для слизистой оболочки полости рта (например, сублингвальные или буккальные) могут также включать другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, смазывающие агенты, разбавители, покрытия, дезинтегранты, компоненты барьерного слоя, глиданты, красители, усилители растворимости, гелеобразователи, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизующие агенты, суспендирующие агенты и их смеси. Конкретные вспомогательные вещества, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, известны в данной области техники, например, как описано в Handbook of Pharmaceutical Excipients, пятое издание, 2005 г., под редакцией Rowe et al., McGraw Hill.

*Пленки*

[0272] Подходящие пленки для сублингвального или буккального введения (т.е.

введения через слизистую оболочку полости рта) в соответствии с настоящим описанием включают дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль либо (i) расположенные внутри полимерной матрицы, либо (ii) нанесенные на поверхность полимерной матрицы, например, на поверхность пленки «плацебо».

#### *Полимерный компонент пленки*

[0273] Полимерный компонент состоит из одного или большего количества водорастворимых полимеров в матрице пленки и/или как часть содержащего лекарственный препарат нанесения (например, одна или большее количество капель) на поверхности полимера. В вариантах осуществления настоящего изобретения, полимерный компонент состоит из одного водорастворимого полимера. В вариантах осуществления полимерный компонент состоит из двух или большего количества водорастворимых полимеров, включая два или большее количество одинаковых водорастворимых полимеров, имеющих разные молекулярные массы.

[0274] Полимерный компонент в матрице пленки имеет подходящий состав и присутствует в количестве, достаточном для обеспечения быстрого разрушения матрицы пленки в слизистой оболочке полости рта. Например, присутствие полимерного компонента может позволить матрице пленки полностью разрушиться на слизистой оболочке ротовой полости в течение от около 15 секунд до около 180 секунд, например, от около 30 секунд до около 180 секунд, включая около 120 секунд. Полимерный компонент в матрице пленки также обеспечивает достаточную прочность пленки (т.е. пленка является самоподдерживающейся).

[0275] Когда полимерный компонент присутствует в одной или большем количестве капель композиции дексмететомидина, нанесенных на поверхность полимерной матрицы/подложки, полимерный компонент может, например, состоять из водорастворимого полимера гидроксипропилцеллюлозы, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, которые описаны ниже под определениями «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер». Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих разные молекулярные массы. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут успешно



варьироваться от (i) менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), (ii) от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и (iii) от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон. Две или большее количество гидроксипропилцеллюлоз могут быть смешаны в любом подходящем соотношении для достижения желаемой вязкости капле. Вязкость раствора или суспензии композиции дексмететомидина можно измерить с помощью вискозиметра Брукфилда с адаптером для небольшого образца при температуре 25°C и при этом указанная вязкость может составлять от около 5 сП до около 3700 сП. Например, вязкость раствора может находиться в диапазоне от около 5 до около 500 сП, от около 6 до около 200 сП, от около 6 до около 100 сП или от около 6 до около 50 сП. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вязкость раствора или суспензии композиции дексмететомидина составляет от около 6 до около 20 сП при 25°C и скорости сдвига около 7 (1/с).

[0276] Когда он присутствует в монолитной (т.е. содержащей плацебо или лекарственный препарат) пленке, полимерный компонент может, например, состоять из одного водорастворимого полимера или двух различных водорастворимых полимеров. Когда присутствуют два разных водорастворимых полимера, один из водорастворимых полимеров может включать тот же полимер, но присутствовать в полимерном компоненте в виде комбинации различных молекулярных масс. Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих разную молекулярную массу, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, как описано ниже под определениями «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер», например, полиэтиленоксид. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут успешно варьироваться от (i) менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон) (ii) от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и (iii) от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон (например, от около 300 000 до около 450 000 дальтон). Две или большее количество гидроксипропилцеллюлоз (например, гидроксипропилцеллюлозы с низкой и высокой молекулярной массой) могут быть смешаны в любом подходящем соотношении для достижения желаемых свойств

пленки. Когда полимерный компонент присутствует в монолитной (т.е. содержащей плацебо или лекарственный препарат) пленке или в композиции микроосажденной матрицы пленки, полимерный компонент может состоять из одного или большего количества водорастворимых полимеров с молекулярной массой менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон) и/или от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и/или от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон (например, от около 300 000 дальтон до около 450 000 дальтон). Когда также присутствует водорастворимый полимер с другой структурой, он для удобства может иметь более высокую молекулярную массу, например, молекулярную массу более чем около 500 000 дальтон.

[0277] В вариантах осуществления в изобретении предложены фармацевтические композиции в виде пленок, содержащие: (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль; (ii) полимерный компонент, состоящий из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и, необязательно, (iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0278] В вариантах осуществления настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции пленок содержащие: (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль; (ii) полимерный компонент, состоящий из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и необязательно (iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0279] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции пленок, состоящие из: (i) дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) полимерного компонента, состоящего из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и

одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и, необязательно, (iii) одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей.

[0280] В вариантах осуществления один или большее количество первых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющие разные молекулярные массы.

[0281] В вариантах осуществления один или большее количество вторых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющие разные молекулярные массы. Полиэтиленоксид (PEO) также может присутствовать в данном документе как второй водорастворимый полимер или может быть описан отдельно ниже в фармацевтических композициях пленок в качестве примера фармацевтически приемлемого носителя или, более конкретно, в качестве мукоадгезивного агента.

[0282] В вариантах осуществления массовое отношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному второму водорастворимому полимеру (-ам) (включая PEO, если он присутствует в пленке) во всей композиции пленки составляет от около 2:1 до около 1:50, например, около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:11, около 1:12, около 1:13, около 1:14, около 1:15, около 1:16, около 1:17, около 1:18, около 1:19, около 1:20, около 1:21, около 1:22, около 1:23, около 1:24, около 1:25, около 1:26, около 1:27, около 1:28, около 1:29, около 1:30, около 1:31, около 1:32, около 1:33, около 1:34, около 1:35, около 1:36, около 1:37, около 1:38, около 1:39, около 1:40, включая все значения и диапазоны между этими значениями.

[0283] В вариантах осуществления массовое отношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному второму водорастворимому полимеру (ам) (включая PEO, если он присутствует в пленке) во всей композиции пленки

составляет от около 1:10 до около 1:30, от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20. В вариантах осуществления, отношение от около 1:15 до около 1:20 обеспечивает полезные функциональные эффекты.

[0284] В вариантах осуществления другие водорастворимые полимеры могут быть включены в пленку вместе с первым водорастворимым полимером/вторым водорастворимым полимером или заменять такой(-ие) полимер(-ы). В вариантах осуществления другие водорастворимые полимеры включают повидон (поливинилпирролидон), коповидон (сополимеры N-винил-2- пирролидона и винилацетата), поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиакриловую кислоту, сополимер метилметакрилата, карбоксивиниловые сополимеры, полидекстрозу, пуллулан, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия, хитозан, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, сенегальскую камедь, арабийскую камедь, крахмал, каррагинан, желатин и их смеси. Компонент водорастворимого полимера, включая водорастворимые полимерные носители, когда он присутствует, может успешно составлять от около 40% до около 99,8%, от около 50% до около 99,7%, от около 60% до около 99,6% композиции пленки в расчете на массу пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0285] В вариантах осуществления полимерный компонент для композиции пленки включает первый водорастворимый полимер, присутствующий в количестве от около 2% до около 15% в пересчете на сухую массу полимерного компонента (например, от около 3% до около 8% масс./масс. от общей массы пленки). Этот водорастворимый полимер может обычно иметь молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон. Примеры подходящих таких водорастворимых полимеров включают полимеры, выбранные из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидрокسيэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0286] В вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой может присутствовать в пленке в количестве от около 3% до около 8% масс./масс. от общей массы пленки.

[0287] В вариантах осуществления один или большее количество вторых

водорастворимых полимеров (например полиэтиленоксид) присутствуют в количестве от около 50 до около 98 массовых процентов в пересчете на сухую массу полимерного компонента. В вариантах осуществления один или большее количество вторых водорастворимых полимеров имеют молекулярную массу более чем 60 000 дальтон; например, от около 90 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон, особенно когда полимер выбирают из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0288] В вариантах осуществления один или большее количество вторых водорастворимых полимеров присутствуют в пленке в количестве от около 25% масс./масс. до около 40% масс./масс. от общей массы пленки; один или большее количество вторых водорастворимых полимеров имеют молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и/или от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон, и полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0289] В вариантах осуществления полиэтиленоксид присутствует в пленке в количестве от около 50% до около 60% масс./масс. от общей массы пленки.

[0290] В вариантах осуществления полимерный компонент композиции пленки состоит из водорастворимого полимера с низкой молекулярной массой (например, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон) и одного или большего количества полимеров с высокой молекулярной массой (например, имеющих молекулярную массу от около 60 000 до около 1 500 000 дальтон, когда полиэтиленоксид включен в полимерную смесь, или до около 500 000 дальтон, когда полиэтиленоксид не включен в полимерную смесь). Эта комбинация полимеров, особенно когда полимеры представляют собой комбинацию гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленоксида, придает композиции в виде пленки определенные преимущества относительно прочности на разрыв и фармакокинетики.

[0291] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция в виде пленки, включающая терапевтически эффективное количество

дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, полимерный компонент, состоящий из водорастворимого полимера, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0292] В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция в виде пленки, включающая терапевтически эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли; полимерный компонент, содержащий (a) первый водорастворимый полимер (например, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и их смеси) с молекулярной массой от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, например, от около 2 до около 15 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; и (b) второй водорастворимый полимер (например, полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и их смеси) с молекулярной массой более чем 60 000 дальтон, (например, более чем 100 000 дальтон), например, от около 50 до около 98 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; и фармацевтически приемлемый носитель.

[0293] Молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы, когда она присутствует в пленке по настоящему изобретению, может варьироваться и может присутствовать как в виде водорастворимого полимера с низкой молекулярной массой, так и в виде одного или большего количества водорастворимых полимеров с высокой молекулярной массой. В вариантах осуществления молекулярная масса может составлять менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон). В вариантах осуществления молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы составляет от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон. В вариантах осуществления молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы составляет от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.

[0294] В вариантах осуществления композиция содержит гидроксипропилцеллюлозу в диапазоне от около 10% до около 90% по массе в расчете на сухую массу

полимерного компонента, например, от около 20% до около 80%, например, от около 20% до около 50%, например, от около 25% до около 45%.

[0295] Молекулярная масса полиэтиленоксида в пленке по настоящему изобретению также может варьироваться. В вариантах осуществления композиция содержит водорастворимый высокомолекулярный полиэтиленоксид для повышения мукоадгезивности пленки. В вариантах осуществления изобретения молекулярная масса полиэтиленоксида составляет от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон, например, около 100 000 дальтон, около 200 000 дальтон, около 300 000 дальтон, около 600 000 дальтон, около 900 000 дальтон или 1 000 000 дальтон. В вариантах осуществления композиция содержит комбинацию полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу от около 600 000 дальтон до около 900 000 дальтон, и полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу от около 100 000 дальтон до около 300 000 дальтон, в полимерном компоненте.

[0296] В вариантах осуществления композиция содержит от около 30% до около 90% полиэтиленоксида по массе в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента, например, от около 40% до около 85%, от около 55% до около 80% полиэтиленоксида по массе в пересчете на сухую массу полимерного компонента.

[0297] Такие композиции пленок могут содержать лекарственное средство, диспергированное внутри пленки или микроосажденное на поверхности пленки. При микроосаждении на поверхности пленки «плацебо», лекарственное средство можно успешно добавить как часть композиции дексмететомидина в виде одной или большего количества капель в жидкий носитель, такой как растворитель (например, спирт, такой как этанол), необязательно вместе с одним или большим количеством (например, двумя) водорастворимыми полимерами и/или фармацевтически приемлемыми носителями. Подходящие водорастворимые полимеры включают (1) водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой, например, водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой, имеющий молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон и необязательно (2) один или большее количество (например, один или два) водорастворимых полимеров с высокой молекулярной массой, например, водорастворимый полимер с высокой

молекулярной массой, имеющий молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон (например, молекулярную массу от около 60 000 дальтон до около 150 000 дальтон, например, гидроксипропилцеллюлоза (ММ 77 000), гидроксипропилцеллюлоза (ММ 80 000), гидроксипропилцеллюлоза (ММ 90 000) или гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000)) и/или водорастворимый полимер с высокой молекулярной массой, имеющий молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон (например, молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 900 000 дальтон, например, гидроксипропилцеллюлоза (ММ около 340 000), гидроксипропилцеллюлоза (ММ около 370 000), полиэтиленоксид (ММ около 200 000) или полиэтиленоксид (ММ около 600 000)). Каждый водорастворимый полимер может быть независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленоксида и метилцеллюлозы, например, гидроксипропилцеллюлозы и/или полиэтиленоксида.

[0298] В вариантах осуществления композиция содержит дексмететомидина гидрохлорид, полимер с низкой молекулярной массой, который представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, и один или два полимера с высокой молекулярной массой, каждый из которых представляет собой гидроксипропилцеллюлозу в растворителе этаноле.

[0299] В вариантах осуществления композиция содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмететомидина гидрохлорид), гидроксипропилцеллюлозу (ММ около 40 000) и одно или оба из следующих веществ: гидроксипропилцеллюлоза (ММ около 140 000) и гидроксипропилцеллюлоза (ММ около 370 000).

[0300] В вариантах осуществления композиция содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид дексмететомидина) и только две гидроксипропилцеллюлозы, а именно гидроксипропилцеллюлозу (ММ около 40 000) и гидроксипропилцеллюлозу (ММ около 140 000).

[0301] В вариантах осуществления, композиция осажденного слоя может быть в любой форме, в том числе в виде раствора, эмульсии, суспензии или дисперсии. Например, композиция дексмететомидина может быть добавлена в виде одной или



большого количества капель в раствор на основе этанола, необязательно содержащий рН-нейтрализующий агент, такой как гидроксид натрия. В вариантах осуществления, поверхность подложки пленки содержит два или большее количество микроосажденных пятен гидрохлорида дексмететомидина (например, два микроосажденных пятна) в полимерной матрице.. Вязкость раствора/суспензии для осаждения может составлять от около 6 сП до около 3700 сП при измерении при 25°C с помощью вискозиметра Брукфилда с адаптером для небольшого образца. Например, вязкость раствора может находиться в диапазоне от около 5 до около 500 сП, от около 6 до около 200 сП, от около 6 до около 100 сП или от около 6 до около 50 сП.

[0302] В вариантах осуществления настоящего изобретения вязкость композиции дексмететомидина составляет от около 6 до около 20 сП при 25 °С и скорости сдвига около 7 (1/с).

[0303] После сушки для удаления растворителя пленка содержит подложку пленки (например, плацебо) с композицией дексмететомидина, как описано ранее, но без растворителя, осажденного (например, микроосажденного) на поверхности подложки пленки. Высушенная композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид дексмететомидина), может покрывать всю поверхность подложки пленки или только часть поверхности подложки пленки.

[0304] В вариантах осуществления, высушенная композиция дексмететомидина выглядит как одна или большее количество отдельных капель, содержащих лекарственное средство, на поверхности подложки пленки. В альтернативном варианте, можно применять трафарет для получения одной или большего количества определенных и дискретных областей композиции, содержащей лекарственное средство, на поверхности подложки пленки.

[0305] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается сухой пленочный продукт, содержащий подложку пленки с одной или большим количеством отдельных капель, содержащих лекарственное средство на поверхности подложки пленки, при этом каждая такая содержащая лекарственное средство капля содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую

соль и гидроксипропилцеллюлозу двух молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлоза (ММ 40 000), доступная как HPC-SSL, и гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000), продаваемая под торговым наименованием Klucel™ Type JF NF, и при этом подложка пленки содержит гидроксипропилцеллюлозу трех молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлоза (ММ 40 000), гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000) и гидроксипропилцеллюлоза (ММ 370 000), продаваемые под торговым наименованием Klucel™ Type GF NF. В некоторых вариантах осуществления, подложка пленки также содержит полиэтиленоксид (ММ 600 000), доступный под названием Sentry Polyox WSR 205 LEO NF.

[0306] В некоторых вариантах осуществления, сухой пленочный продукт включает композицию осажденного слоя (также называемую в данном документе «композицией дексмететомидина»), содержащую: (i) гидрохлорид дексмететомидина, присутствующий в количестве от около 9% до около 50% масс./масс. композиции осажденного слоя, например, от около 15% до около 25% масс./масс. композиции осажденного слоя; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 5% до около 85% масс./масс. композиции осажденного слоя; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 5% до 85% масс./масс. композиции осажденного слоя; и (iv) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 0% до около 65% масс./масс. композиции осажденного слоя. Пленка также содержит полимерную матрицу, при этом указанная полимерная матрица содержит: (i) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс./масс. полимерной матрицы; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс./масс. полимерной матрицы; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующая в количестве от около 0% до около 30% масс./масс. полимерной матрицы, и (iv) полиэтиленоксид (ММ 600 000), присутствующий в количестве от около 55% до около 75% масс./масс. полимерной матрицы.

[0307] В некоторых вариантах осуществления, сухой пленочный продукт (например,

пленочный продукт с микроосаждением) содержит (i) дексмететомидина гидрохлорид, присутствующий в количестве от около 1% до около 50% масс./масс. общей массы пленки; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% масс./масс. общей массы пленки; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% масс./масс. общей массы пленки; (iv) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 10% до около 50% масс./масс. общей массы пленки, (v) полиэтиленоксид (ММ 600 000), присутствующий в количестве от около 40% до около 75% масс./масс. общей массы пленки и (vi) необязательно другие фармацевтически приемлемые носители.

[0308] В вариантах осуществления, описанные в данном документе пленки комбинируют несколько типов гидроксипропилцеллюлозы (НРС) для получения пленки с полезными свойствами. Например, композиция пленки может содержать два или три из следующих веществ: гидроксипропилцеллюлоза (ММ 40 000), гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000) и гидроксипропилцеллюлоза (ММ 370 000) в комбинации. В некоторых вариантах осуществления, полиэтиленоксид (ММ 600 000) включен в эти типы НРС, когда он является частью монолитной пленки.

[0309] В определенных композициях пленок по настоящему изобретению гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой (например, ММ 40 000) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) масс./масс. общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза с высокой молекулярной массой (например, ММ 140 000) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) масс./масс. общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза с высокой молекулярной массой (например, ММ 370 000) присутствует в количестве от около 20% до около 40% масс./масс. общей массы пленки, и полиэтиленоксид (например, ММ 600 000) присутствует в количестве от около 40% до около 70% (например, от около 50% до около 60%) масс./масс. общей массы пленки. В некоторых вариантах осуществления, два водорастворимых полимера с высокой молекулярной массой вместе присутствуют в количестве от около 25% до около 40% масс./масс. общей массы пленки.

[0310] Выбор и соотношение водорастворимых полимеров может быть выполнено таким образом, чтобы гарантировать полное растворение композиции пленки в жидкостях слизистой оболочки полости рта в течение от секунд до минут, например, от около 0,25 минут до около 15 минут, обеспечивая, таким образом, доставку терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта. Например, композиции пленок могут находиться в сублингвальной или буккальной области рта до около 15 минут, до около 10 минут или до около 5 минут, в том числе в течение периода от около 30 секунд до около 15 минут, от около 1 минуты до около 10 минут или от около 1 минуты до около 5 минут.

[0311] Стандартная корзина или лопастной прибор, описанный в любой фармакопее, может применяться для тестирования растворения *in vitro*. Выбор среды растворения будет по существу зависеть от условий погружения и максимальной дозы лекарственного средства. Температура среды растворения должна поддерживаться на уровне  $37 \pm 0,5$  °C и 50 об/мин (см. Bala et al., in *Int J Pharm Investigation*, vol. 3(2), pages 67-76).

[0312] Пленки, описанные в данном документе, обладают несколькими функциональными преимуществами, способствующими быстрому возникновению эффекта лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, композиции тонких пленок по настоящему изобретению имеют время распада (DT) от около 15 секунд до около 180 секунд, от около 15 секунд до около 160 секунд, от около 25 секунд до около 150 секунд, от около 15 секунд до около 140 секунд, от около 15 секунд до около 120 секунд, от около 40 секунд до около 120 секунд, от около 50 секунд до около 120 секунд, например, около 120 секунд, при сублингвальном или буккальном применении. Время распада в этих временных рамках обеспечивает оптимальное начало действия лекарственного средства.

[0313] В вариантах осуществления, композиции тонких пленок по настоящему изобретению обладают свойствами мукоадгезии, которые обеспечивают практические преимущества локализации пленки на слизистой оболочке полости рта (например, в буккальной или сублингвальной области) и уменьшения или предотвращения эффективного удаления до растворения. Это качество особенно

полезно в клинических условиях при ажитации у субъекта. Таким образом, в вариантах осуществления композиции тонких пленок имеют силу мукоадгезии (прочность мукоадгезии или прочность на сдвиг мукоадгезии) около 50 г или выше, около 100 г или выше, около 200 г или выше, около 300 г или выше, около 400 г или выше, около 500 г или выше, около 600 г или выше, около 700 г или выше, около 800 г или выше, около 900 г или выше, около 1000 г или выше. В вариантах осуществления, сила мукоадгезии находится в диапазоне от около 300 г до около 4000 г, от около 500 г до около 3000 г или от около 1000 г до около 2000 г.

[0314] Прочность пленки на разрыв также способствует доставке лекарственного средства. Определенные композиции тонких пленок по настоящему изобретению имеют прочность на разрыв 50 г, 100 г, 200 г, 300 г, 400 г, 500 г, 600 г, 700 г, 800 г, 900 г, 1000 г, 1100 г, 1200 г, 1300 г, 1400 г, 1500 г, 1600 г, 1700 г, 1800 г, 1900 г, 2000 г, 2500 г, 3000 г, 3500 г, 4000 г, 4500 г, 5000 г, 5500 г, 6000 г, 6500 г, 7000 г, 7500 г, 8000 г, 8500 г, 9000 г, 9500 г, 10 000 г или 15 000 г. Например, прочность на разрыв может находиться в диапазоне от около 200 г до около 15 000 г, от около 300 г до около 10 000 г или от 400 г до около 5000 г.

#### Фармацевтически приемлемые носители

[0315] Композиции пленок могут дополнительно содержать один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, которые включают, помимо прочего, жидкие носители, Ароматическое вещество, подсластители, освежающие агенты, антиоксиданты, агенты, регулирующие pH, усилители проницаемости, мукоадгезивные агенты, пластификаторы, наполнители, поверхностно-активные вещества/неионные солюбилизаторы, стабилизаторы, пеногасители, красители и т.п. В вариантах осуществления, композиции пленок по существу не содержат кислотный буфер или другие кислотные агенты.

#### Жидкие носители

[0316] Согласно вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает жидкий носитель. Жидкий носитель включает один или большее количество растворителей, применяемых при приготовлении полимерной матрицы (содержащей лекарственное средство или плацебо) и композиции для нанесения на

полимерную матрицу. В вариантах осуществления растворитель может представлять собой воду. В вариантах осуществления, растворитель может быть полярным органическим растворителем, включая, помимо прочего, этанол, изопропанол, ацетон, бутанол, бензиловый спирт и их смеси. В вариантах осуществления, растворитель может быть неполярным органическим растворителем, таким как хлористый метилен, толуол, этилацетат и их смеси. Определенные растворители представляют собой спирты, особенно этанол, воду и их смеси. Желательно, чтобы содержание растворителя во влажной полимерной матрице составляло по меньшей мере около 30% по массе от общей влажной массы всей композиции пленки перед сушкой. Последующая композиция высушенной пленки желательно будет содержать менее чем около 10% по массе растворителя, более желательно менее чем около 8% по массе растворителя, еще более желательно менее чем около 6% по массе растворителя и наиболее желательно менее чем около 2% по массе растворителя.

Ароматизаторы/подсластители/освежающие агенты

[0317] Для улучшения вкуса композиции пленки может быть полезно добавить подсластитель, ароматизатор, освежающий агент, агент, маскирующий вкус, или их комбинацию к композициям пленки. Ароматизаторы могут быть выбраны из натуральных и синтетических ароматизирующих жидкостей. Иллюстративный перечень таких агентов включает эфирные масла, синтетические ароматические масла, ароматизирующие ароматические вещества, масла, жидкости, олеорезины или экстракты, полученные из растений, листьев, цветов, фруктов, стеблей и их комбинации. Неограничивающие ароматические масла включают: масло мяты курчавой, масло корицы, масло мяты перечной, гвоздичное масло, лавровое масло, масло тимьяна, масло кедрового листа, масло мускатного ореха, масло шалфея и масло горького миндаля. В некоторых вариантах осуществления ароматизатор представляет собой ароматизатор масла перечной мяты, доступный в виде масла мяты перечной, NF.

[0318] Количество может варьироваться для получения желаемого результата в конечном продукте. Такие вариации находятся в пределах возможностей специалистов в данной области техники без необходимости проведения

дополнительных экспериментов. Как правило, для придания вкуса пленкам можно применять количества от около 0,1% до около 30% масс. Подходящие подсластители включают как натуральные, так и искусственные подсластители. Неограничивающие примеры подходящих подсластителей включают, например: водорастворимые подсластители, такие как моносахариды, дисахариды и полисахариды, такие как ксилоза, рибоза, глюкоза (декстроза), манноза, галактоза, фруктоза (левулоза), сахароза (сахар), кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, мальтоза, инвертный сахар (смесь фруктозы и глюкозы, полученной из сахарозы), частично гидролизованный крахмал, твердые вещества кукурузного сиропа и дигидрохалконы; водорастворимые искусственные подсластители, такие как растворимые соли сахарина, то есть соли сахарина натрия или кальция, соли цикламатов и водорастворимые подсластители, полученные из природных водорастворимых подсластителей, таких как известные хлорированные производные обычного сахара (сахарозы), например, как сукралоза. В некоторых вариантах осуществления, подсластитель представляет собой сукралозу.

[0319] Ароматизаторы, подсластители и освежающие агенты могут быть добавлены в обычных количествах, обычно до общего количества от около 0,01% до около 10% от массы пленки в пересчете на сухую массу, например, от около 0,1% до около 7% от массы пленки в пересчете на сухую массу, например, от около 0,1% до около 5% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0320] Другие агенты, маскирующие вкус, включают, например, полимеры, масла или воски. В вариантах осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль покрывают агентом, маскирующим вкус, перед составлением композиций пленок. В вариантах осуществления, если для покрытия активного ингредиента применяется маскирующий вкус агент, он может присутствовать в количестве от около 5% до около 80% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент. В вариантах осуществления агент, маскирующий вкус, присутствует в количестве от около 25% до около 35% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент.

#### Антиоксиданты

[0321] Примеры поглотителей кислорода или антиоксидантов, которые существенно

улучшают долговременную стабильность композиции пленки по отношению к окислительной деградации, включают сульфитные соли, такие как сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и аналогичные соли калия и кальция. Подходящее количество сульфитной соли (например, сульфита натрия) составляет до около 5%, например, от около 0,001% до около 2% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

*pH-регулирующие агенты/pH-нейтрализующие агенты*

[0322] Всасывание дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта может увеличиваться в щелочной среде. Например, это может быть достигнуто, когда композиции пленок поддерживаются при pH выше 6, от около 6 до около 9 или от около 6,5 до около 8. В вариантах осуществления, пленка может включать щелочное вещество, которое увеличивает pH готовой пленки. Неограничивающие примеры pH-регулирующих/pH-нейтрализующих агентов включают бикарбонаты (например, бикарбонат натрия), цитраты (например, цитрат калия), карбонаты (например, карбонат кальция), лактаты (например, лактат натрия), ацетаты (например, ацетат кальция), щелочной буфер (например, глицин), гидроксид натрия, хлорид натрия или тому подобное. Щелочной буфер, такой как глицин, является одним из примеров pH-нейтрализующего агента. Подходящее количество агента, регулирующего pH/нейтрализующего pH, присутствующего в композиции пленки, включает, например, до около 10%, например, от около 1% до около 5% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии

*Агенты, улучшающие проницаемость*

[0323] Определенные усилители эффективного проникновения, которые способствуют всасыванию дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта, включают спирты. Спиртовой усилитель проникновения, такой как бутанол, может быть успешно добавлен в композицию пленки в количестве до около 10%, например, от около 0,1% до около 5%, например, от около 1% до около 3% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.



### Мукоадгезивные агенты

[0324] Примеры мукоадгезивных агентов, которые могут быть добавлены в композицию пленки, включают, помимо прочего, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гуаровую камедь, полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, камедь карайи, метилцеллюлозу, ретен, трагакант и тому подобное. Один мукоадгезивный агент представляет собой полиэтиленоксид, который успешно может быть добавлен в композицию пленки в количестве от около 20% до около 90%, например, от около 40% до около 70% в расчете на общую массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

### Пластификаторы

[0325] Пластификаторы, которые можно эффективно применять в данном изобретении, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, трибутилцитрат, триэтилцитрат и глицерин. В зависимости от выбранного пленкообразующего полимера (ов) и других компонентов композиции пленки подходящее количество пластификатора, включенного в композицию пленки, обычно может составлять до около 10%, например, от около 0,1% до около 5%, например от около 0,5% до около 5% в расчете на массу пленки в пересчете на массу в сухом состоянии. Для некоторых применений могут использоваться полиэтиленгликоли с более высокой молекулярной массой, включая полиэтиленоксид

### Наполнители

[0326] Подходящие наполнители, которые можно добавить в композицию пленки, включают крахмал, соли кальция, такие как карбонат кальция, и сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза, манноза, сорбит, маннит, галактит, сукралоза, трегалоза и их комбинации. Количество наполнителя, который успешно может быть добавлен в состав пленки, обычно составляет до около 25%, например, от около 0,5% до около 20%, например, от около 1% до около 15%, например, от около 2% до около 10% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

### Поверхностно-активные вещества/неионные солиобилизаторы

[0327] Пленка обычно включает в себя по меньшей мере одно поверхностно-

активное вещество/неионный солубилизатор, включая, например, помимо прочего, полоксамер, полиоксилгидрированное касторовое масло, глицерилполиэтиленгликоль, оксистеараты, сложные глицерилполиглицериловые эфиры жирных кислот, полиглицериловые эфиры и их комбинации. Количество поверхностно-активного вещества (веществ), которое может быть добавлено в композицию пленки, обычно составляет до около 5%, например, от около 0,5% до около 3%, например, от около 1% до около 3% в расчете на массу пленочной композиции в пересчете на массу в сухом состоянии.

#### Противовспенивающие компоненты

[0328] Симетикон является примером пригодного противовспенивающего агента и/или ингибитора пенообразования, хотя могут применяться и другие противовспенивающие агенты и/или ингибиторы пенообразования. Противовспенивающий агент и/или ингибитор пенообразования, такой как симетикон, можно добавить к пленочной композиции в количестве от около 0,01% до около 5,0%, более желательно от около 0,05% до около 2,5% и наиболее желательно от около 0,1% до около 1,0% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

#### Красители

[0329] Красящие добавки, которые могут быть включены в композицию пленки, включают пищевые, лекарственные и косметические красители (FD&C), лекарственные и косметические красители (D&C) или внешние лекарственные и косметические красители (Ext. D&C). Эти агенты представляют собой красители, соответствующие им лаки, а также определенные натуральные и производные красители. Определенными примерами красящих добавок являются неорганические пигменты, такие как оксиды железа или титана, добавляемые в концентрациях от около 0,001% до около 10%, например, от около 0,01% до около 3% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии. В варианте осуществления цвет, применяемый для композиции дексмететомидина (т.е. композиции осажденного слоя), отличается от цвета, применяемого для подложки пленки (например, пленки плацебо). Один цвет монолитной пленки и подложки

пленки микроосажденной пленки представляет собой изумрудно-зеленый и доступен как Fast Emerald Green Shade (06507). Один цвет композиции дексмететомидина (т.е. композиции осажденного слоя) отличается от цвета подложки пленки и представляет собой, например, синий (доступен как FD&C Blue No. 1). В вариантах осуществления пленки по настоящему изобретению, например, как описано в аспектах и вариантах осуществления выше, указанная пленка представляет собой пленку, содержащую около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащую два микроотложенных пятна гидрохлорида дексмететомидина синего цвета на подложке пленки зеленого цвета.

[0330] В вариантах осуществления пленки по настоящему изобретению, например, как описано в аспектах и вариантах осуществления выше, указанная пленка представляет собой пленку, содержащую около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0331] В одном варианте осуществления (A) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0332] В другом варианте осуществления (B) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0333] В другом варианте осуществления (C) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);

- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0334] В другом варианте осуществления (D) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0335] В другом варианте осуществления (E) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0336] В другом варианте осуществления (F) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0337] В другом варианте осуществления (G) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 20 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0338] В другом варианте осуществления (H) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 10 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;
- (iii) полиэтиленоксид и необязательно
- (iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0339] В конкретном варианте осуществления один или большее количество водорастворимых полимеров (ii) по вариантам осуществления (A) - (H) выше включает низкомолекулярный водорастворимый полимер и два высокомолекулярных водорастворимых полимера, например, при этом низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон (например, около 40 000 дальтон), и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон (например, когда один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон). В некоторых вариантах осуществления, каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу. Полиэтиленоксид, в некоторых вариантах осуществления, имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0340] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция пленки, содержащая или состоящая по существу из терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества вспомогательных веществ, выбранных из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, сукралозы, масла мяты перечной, красителя изумрудно-зеленого и синего красителя FD&C.

[0341] В другом варианте осуществления (I) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 180 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);

- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0342] В другом варианте осуществления (J) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0343] В другом варианте осуществления (K) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу

около 600 000 дальтон.

[0344] В другом варианте осуществления (L) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0345] В другом варианте осуществления (M) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0346] В другом варианте осуществления (N) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;

- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0347] В другом варианте осуществления (O) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 20 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0348] В другом варианте осуществления (P) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (i) около 10 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон;
- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0349] В конкретном варианте осуществления вышеупомянутых пленок по



вариантах осуществления (I) и (P), компоненты пленки, за исключением дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную подложку пленки, а дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки пленки (например, в составе композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон и высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140 000 дальтон). В некоторых вариантах осуществления, каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0350] В варианте осуществления (Q) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 180 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0351] В варианте осуществления (R) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 120 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);

- (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
- (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
- (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (а) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0352] В варианте осуществления (S) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 90 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (а) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0353] В варианте осуществления (Т) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 80 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (а) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0354] В варианте осуществления (U) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 60 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки

(b).

[0355] В варианте осуществления (V) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 40 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки

(b).

[0356] В варианте осуществления (W) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 20 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и

- (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0357] В варианте осуществления (X) предложена самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

- (a) композицию, состоящую по существу из:
  - (i) около 10 мкг дексмететомидина гидрохлорида;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, состоящую по существу из:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0358] В конкретном варианте осуществления вышеупомянутых пленок по вариантах осуществления (Q) и (X), дексмететомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% масс./масс. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (ММ 40 000) присутствует в количестве от около 4% до около 8 % масс./масс. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000) присутствует в количестве от около 4% до около 8 % масс./масс. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (ММ 370 000) присутствует в количестве от около 25% до около 30% масс./масс. общей массы пленки; полиэтиленоксид (ММ 600 000) присутствует в количестве от около 50% до около 60% масс./масс. общей массы пленки.

[0359] В вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает определяемую  $C_{\max}$  дексмететомидина в плазме крови человека после введения разовой дозы и введений множественных доз фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает  $T_{\max}$  дексмететомидина в плазме крови человека после введения разовой дозы или введений множественных доз фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению обеспечивают определяемую площадь под кривой (AUC) дексмететомидина и его метаболитов в плазме крови человека после введения разовой дозы или введений множественных доз. В некоторых вариантах осуществления, AUC дексмететомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 (время введения) до 24 часов с момента времени 0 и выражается как  $AUC_{0-24h}$ . В вариантах осуществления, AUC дексмететомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 (время введения) до времени, экстраполированного до бесконечности, и выражается как  $AUC_{0-\infty}$ . В вариантах осуществления диапазоны и значения для показателей  $AUC_{0-\text{last}}$  и  $AUC_{0-\infty}$  для дексмететомидина (или его метаболитов) аналогичны диапазонам и значениям для  $AUC_{0-6h}$  для дексмететомидина (или его метаболитов). В вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции буккальной пленки, включающие или состоящие в основном из терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, одного или более мукоадгезивных полимеров и необязательных вспомогательных веществ, выбранных из одного или более пластификаторов, усилителей проникновения, красителей, подсластителей, ароматизаторов, вкусовых агентов или стимуляторов слюноотделения. Мукоадгезивные полимеры могут быть выбраны из гидрофильных полимеров и гидрогелей. Примеры гидрофильных полимеров включают поливиниловый спирт [PVA], карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксилпропилметилцеллюлозу [HPMC], гидроксилэтилцеллюлозу и гидроксилпропилцеллюлозу [HPC]. Примеры гидрогелей включают анионные полимеры, такие как карбопол, полиакрилаты, катионные полимеры, такие как

хитозан, и неионные полимеры, такие как аналоги Eudragit.

Спреи, капли или гели

[0360] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции в виде спреев или композиции в форме капель, подходящие для сублингвального или трансбуккального введения, содержащие или состоящие по существу из терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одной или большего количества фармацевтически приемлемых жидкостей (от около 1% до около 99,995% по массе). Такие жидкости могут быть растворителями, соразтворителями или нерастворителями для дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых жидкостей включают воду, этанол, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, N-метилпирролидон, фармацевтически приемлемые масла (например, из соевых бобов, подсолнечника, арахиса и т.д.) или тому подобное. Фармацевтически приемлемую жидкость выбирают для растворения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, для получения его стабильной гомогенной суспензии или для образования любой комбинации суспензии или раствора. В дополнение к этим ингредиентам, составы дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде спреев или капель могут включать один или большее количество вспомогательных веществ, таких как вещества, регулирующие вязкость (например, полимеры, сахара, сахарные спирты, камеди, глины, кремнеземы и т.п., такие как поливинилпирролидон (PVP)); консерванты (например, этанол, бензиловый спирт, пропилпарабен и метилпарабен); ароматизаторы (например, масло мяты перечной), подсластители (например, сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, мальтоза, фруктоза и т. д.), искусственные подсластители (например, сахарин, аспартам, ацесульфам, сукралоза) или сахарные спирты (например, маннит, ксилитол, лактитол, мальтитный сироп); буферы и агент, регулирующий pH (например, гидроксид натрия, цитрат и лимонная кислота); красители; ароматизаторы, хелатирующие агенты (например, EDTA); поглотители УФ-излучения и противовспенивающие агенты (например, низкомолекулярные спирты, диметикон).

В дополнение к одному или большему количеству из вышеупомянутых ингредиентов, подходящих для сублингвальных или буккальных спреев или капель, гелевые композиции дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли могут включать один или большее количество вспомогательных веществ, таких как материалы, модулирующие вязкость (например, водорастворимые или набухающие в воде полимеры, такие как карбопол, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза).

[0361] Спреи, капли и гели могут быть приготовлены путем смешивания соответствующих количеств вышеупомянутых ингредиентов в соответствии со стандартной надлежащей производственной практикой. Такие вспомогательные вещества могут быть включены в состав для улучшения восприятия или вкуса пациента или субъекта, для улучшения биодоступности, для увеличения срока хранения, для снижения затрат на производство и упаковку, для соблюдения требований государственных регулирующих органов и для других целей. Относительные количества каждого ингредиента не должны влиять на желаемые фармакологические и фармакокинетические свойства полученного препарата.

[0362] В вариантах осуществления предложена композиция спрея для слизистой оболочки рта, содержащая или состоящая по существу из терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0363] В вариантах осуществления пациент получает лечение путем сублингвального или буккального введения от 1 до 2 нажатий из насоса для орошения. Преимущество доставки спрея заключается в возможности легко титровать пациента 1 или 2 дозами, как требуется, за одно нажатие.

[0364] Насосы для орошения характеризуются тем, что для срабатывания требуется приложение внешнего давления, например, внешнего ручного, механического или электрического давления. Это контрастирует с системами, работающими под давлением, например, аэрозольными распылителями с пропеллентом, в которых приведение в действие обычно достигается путем контролируемого сброса давления, например, путем контролируемого открытия клапана.

[0365] Различные составы оромукозального спрея, содержащие дексмететомидина гидрохлорид в дозах около 10 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 60 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, около 180 мкг и около 240 мкг и вспомогательные вещества, как описано в таблице 1.

**Таблица 1.** Состав оромукозального спрея в соответствии с настоящим изобретением

| Ингредиенты  | Состав оромукозального спрея, вариант осуществления № |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  | 1   | 2 | 3 | 4 |
| Н-метилпирролидон  | ✓   |   |   |   |
| Пропиленгликоль  |   | ✓ |   |   |
| Полиэтиленгликоль  |   |   | ✓ |   |
| Глицерин   |   |   |   | ✓ |
| Этанол   | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Сукралоза  | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Масло перечной мяты  | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Очищенная вода   | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Необязательные<br>другие<br>фармацевтически<br>приемлемые<br>вспомогательные<br>вещества | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ |
|  |   |   |   |   |

[0366] Различные композиции оромукозальных капель, включающие дексмететомидина гидрохлорид в дозах около 10 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг, 180 мкг и около 240 мкг и вспомогательные вещества, как описано в таблице 2.

**Таблица 2.** Варианты осуществления составов оромукозальных капель в соответствии с настоящим изобретением

| Ингредиенты | Сост оромукозальных капель, вариант |
|-------------|-------------------------------------|
|-------------|-------------------------------------|





|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Карбоксиметилцеллюлоза  |   |   | ✓ |   |   | ✓ |   |   |   | ✓ |   | ✓ |   |   | ✓ |
| N-Метилпирролидон   |   |   |   | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Пропиленгликоль   |   |   |   |   |   |   | ✓ | ✓ |   | ✓ |   |   |   |   |   |
| Полиэтиленгликоль   |   |   |   |   |   |   |   |   | ✓ |   | ✓ | ✓ |   |   |   |
| Глицерин  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Этанол  | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Сукралоза   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Масло перечной мяты   |   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   | ✓ | ✓ | ✓ |
| Очищенная вода  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

### Таблетки

[0368] В вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются составы таблеток, подходящие для введения через слизистую оболочку ротовой полости (например, для сублингвального или буккального введения), содержащие или состоящие по существу из терапевтически эффективного количества дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей (от около 1% до около 99,995% по массе). Такие носители могут быть агентами, маскирующими вкус, разбавителями, разрыхлителями, связующими веществами, смазывающими веществами, глйдантами, ароматизаторами или жидкими растворителями. Примеры фармацевтически приемлемых жидкостей включают воду, этанол, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, N-метилпирролидон, фармацевтически приемлемые масла (например, из соевых бобов, подсолнечника, арахиса и т.д.) или тому подобное. Агенты, маскирующие вкус, включают, например, амберлит, Opadry<sup>®</sup> AMB TAN, полиметакрилаты (особенно Eudragit<sup>®</sup> L100), натрийгликолят крахмала (Primojel), полимеры карбопола, PEG-5M, ацетат натрия, этилцеллюлозу, бетациклодекстрин.

Ароматизаторы могут представлять собой, например, порошок мяты, ментол, ванилин, аспартам, ацесульфам калия, сахарин. Разрыхлители включают, например, натрийгликолят крахмала, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, альгиновую кислоту, диоксид углерода, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кроскармеллозу, гуаровую камедь, метилцеллюлозу, полакрилин калия, полоксамер, альгинат натрия. Разбавителями могут быть, например, микрокристаллическая целлюлоза, декстраты, декстроза, фруктоза, маннит, сукралоза, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, мальтоза, мальтодекстрин, мальтит. Связующими веществами могут быть, например, альгиновая кислота, карбомер, этилцеллюлоза, желатин, жидкая глюкоза, гуаровая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, полидекстроза, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия. По меньшей мере, одно смазывающее вещество может быть успешно включено в состав для предотвращения прилипания порошка к пуансону для изготовления таблеток во время процедуры прессования. Смазывающие вещества могут представлять собой, например, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, глицерил бегенат, гидрогенизированное касторовое масло, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия. Глиданты применяются для ускорения потока порошка за счет уменьшения трения между частицами и когезии. Они применяются в комбинации со смазывающими материалами, поскольку не обладают способностью уменьшать трение стенок матрицы. Глидантами могут быть, например, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трехосновный фосфат кальция.

[0369] Различные составы буккальных таблеток, содержащие гидрохлорид дексмететомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 40 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120мкг , 180 мкг и 240 мкг и вспомогательные вещества, описаны в таблице 4.

**Таблица 4.** Варианты осуществления составов буккальных таблеток в соответствии с настоящим изобретением.

| Ингредиенты | Вариант осуществления состава буккальных таблеток № |   |   |   |   |
|-------------|---|---|---|---|---|
|             | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 |
|             |   |   |   |   |   |

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| Моногидрат лактозы  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Полиэтиленоксид   | ✓ |   |   |   |   |
| Гидроксипропилцеллюлоза   |   | ✓ |   |   |   |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза  |   |   |   |   | ✓ |
| Альгинат натрия   |   |   |   | ✓ |   |
| Ксантановая камедь  |   |   | ✓ |   |   |
| Сукралоза   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Стеарат магния  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Тальк   |   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

[0370] Различные композиции оромукозальных таблеток, содержащие дексмететомидина гидрохлорид в дозах 20 мкг, 30 мкг, 40 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг, и вспомогательные вещества, как описано в таблице 5.

**Таблица 5.** Варианты осуществления составов оромукозальных таблеток в соответствии с настоящим изобретением.

| Ингредиенты                  | Состав оромукозальных таблеток, вариант осуществления № |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
|                              | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Моногидрат лактозы           | ✓   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓  |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | ✓   | ✓ |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Гидроксипропилцеллюлоза      |   |   | ✓ | ✓ |   |   |   |   |   |    |
| Кроскармеллоза               | ✓   |   | ✓ |   | ✓ |   | ✓ |   | ✓ |    |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| натрия   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Натрия<br>крахмалгликоля<br>т  |   | ✓ |   | ✓ |   | ✓ |   | ✓ |   | ✓ |
| Полиэтиленокси<br>д  |   |   |   |   | ✓ | ✓ |   |   |   |   |
| Ксантановая<br>камедь  |   |   |   |   |   |   | ✓ | ✓ |   |   |
| Альгинат натрия  |   |   |   |   |   |   |   |   | ✓ | ✓ |
| Сукралоза  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Стеарат магния   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Необязательные<br>другие<br>фармацевтическ<br>и приемлемые<br>вспомогательны<br>е вещества | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Составы для интраназального введения

[0371] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в полость носа в любой подходящей форме. Например, композиция можно вводить в полость носа в форме аэрозольной эмульсии, суспензии или раствора, в виде капель или порошка.

[0372] Порошковая смесь согласно настоящему изобретению может быть приготовлена путем смешивания дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли с инертными ингредиентами, которые являются стандартными в данной области техники. Такие инертные ингредиенты включают, помимо прочего, разбавители, такие как фосфат кальция, лактоза, сахара, такие как декстроза и сахароза, полиолы, такие как маннит и сорбит, и микрокристаллическая целлюлоза, глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния и гидрогенизированные растительные масла и поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты; а также полиэтиленгликоль. Для

приготовления однородной порошковой смеси в небольшом масштабе могут быть подходящими пестик, ступка и/или сито, тогда как для крупномасштабного производства требуются механические смесители. Доступно множество типов смесителей, которые широко описаны в литературе, например, Chapter 37, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 Edition, Lipincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.

[0373] Если порошковая композиция по настоящему изобретению включает гранулы, эти гранулы могут быть получены с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как влажное гранулирование, сухое гранулирование (ударное уплотнение), экструзия/сферонизация, гранулирование в псевдооживленном слое и распылительная кристаллизация. Дополнительные сведения о процессах гранулирования можно найти в литературе, например, Chapter 6, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, J. T. Carstensen, Technomic, Lancaster, PA, 1993.

[0374] Помимо дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулы могут быть включены другие ингредиенты. Такие другие ингредиенты включают, помимо прочего, разбавители, такие как фосфат кальция, лактоза, декстроза, маннит и микрокристаллическая целлюлоза, связующие агенты, такие как повидон (поливинилпирролидон), метилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, желатин и гуммиарабик, разрыхлители, такие как крахмал, кросповскармеллоза и кросповидон, глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния и гидрогенизированное растительное масло. Способы приготовления микросфер хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, помимо прочего, распылительную сушку, межфазную полимеризацию, укрупнение/фазовое разделение и испарение растворителя. Способы изготовления микросфер описаны, например, в публикациях Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd Edition, pages 357 to 360, A T Florence and D Attwood, Macmillan, London, 1998 и Physical Pharmacy, 4th Edition, pages 516 to 519, A Martin, Wilkins and Wilkins, Baltimore, 1993. В альтернативном варианте, микросферы могут быть получены с помощью способов, описанных в публикации WO 98/30207 и документах, цитируемых в указанной публикации.

[0375] Порошковые композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту в аэрозольной форме, при этом энергия от вдыхания (втягивания воздуха через нос) пациентом используется для распыления порошка в носовой полости или само устройство может генерировать энергию аэролизации, например, посредством сжатого воздуха. Примером первого устройства является устройство, разработанное компанией Pfeiffer, а примером второго устройства является «Monopowder» от компании Valois. В настоящем изобретении также предложено устройство для назальной доставки лекарственного средства или дозирующий картридж для применения в устройстве для назальной доставки, загруженном композицией, как определено выше.

[0376] В вариантах осуществления настоящего изобретения также описан способ приготовления растворов по настоящему изобретению, включающий смешивание компонентов в подходящем растворителе, таком как вода, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, гликофуrol, бензилбензоат и производные полиоксиэтиленового касторового масла. Указанные композиции могут быть приготовлены с помощью способов, известных в данной области техники.

[0377] Растворы по настоящему изобретению могут также содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, хорошо известные в данной области техники. Такие ингредиенты включают, помимо прочего, загустители, адгезивы или гелеобразователи, такие как, помимо прочего, целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), карбомеры, полиэтиленоксид, полксамеры или полиэтиленгликоли, антиоксиданты (например, метабисульфит натрия), хелатирующие агенты (такие как эдетиновая кислота или одна из ее солей), консерванты (такие как сорбат калия, парабены, фенилэтиловый спирт или хлорид бензалкония), ароматизаторы, подсластители, загустители, адгезивы или гелеобразователи, включая, помимо прочего, целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза, полксамеры, полиэтиленгликоли, карбомеры или полиэтиленоксид.

[0378] Растворы по настоящему изобретению могут содержать консервант и/или

могут быть стерильными. Если консерванты не входят в состав композиций, микроорганизмы можно удалить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники, например, путем изготовления композиций в асептических условиях или путем их окончательной стерилизации. В некоторых вариантах осуществления, композиции являются непирогенными.

[0379] В вариантах осуществления интраназальные композиции по настоящему изобретению содержат водную суспензию, раствор или эмульсию, содержащие материалы в дополнение к активному ингредиенту, такие как подходящий диспергатор и/или смачивающий агент, например, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, эмульгатор, суспендирующий агент, поверхностно-активное вещество, солюбилизатор, носитель и т. д.

[0380] Фармацевтическая композиция также может быть приготовлена в виде липосом, микрокапсул или центросом с одним или большим количеством подходящих фармацевтически приемлемых носителей.

[0381] В дополнение к дексмететомидину или его фармацевтически приемлемой соли, микросферы, применяемые в настоящем изобретении, могут включать ингредиенты, которые, как известно в данной области техники, подходят для включения в микросферы, такие как, помимо прочего, крахмалы, декстраны, желатин, альбумин, коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан, лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сополимеры метакрилата, такие как полимеры Eudragit® (Degussa, Германия), целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, и сложные полиэфиры, такие как сополимер лактида и гликолида.

[0382] Можно применять любое устройство, подходящее для интраназального введения. В вариантах осуществления, указанное устройство представляет собой устройство для введения отмеренных доз. Примеры устройства для введения отмеренных доз включают, помимо прочего, распылительный насос, назальный распылительный насос с предварительным сжатием, дозирующее клапанное устройство, приводимое в действие распылительное устройство, приводимое сбоку распылительное устройство, шприцевое устройство для назального распыления (например, шприц с распылителем для доставки спрея в полость носа), устройство для распыления на слизистую оболочку, устройство с электромеханическим насосом



(со счетчиком и без него) и тому подобное. Примеры устройств для введения отмеренных доз также включают, помимо прочего, устройства, производимые компанией Aptar Pharma (Конгертс, Нью-Йорк), которые являются коммерчески доступными. Примеры устройств для введения отмеренных доз также включают, помимо прочего, UDS (Aptar Pharma), BDS (Aptar Pharma), eDevices (Aptar Pharma), Equadel (Aptar Pharma), Latitude (Aptar Pharma), DF30 (Aptar Pharma), VP7 (Aptar Pharma), Classic Nasal Device (Aptar Pharma), MAD Nasal Drug Device (Wolf Tory Medical, Inc.), BD Accuspray SCF™ (Becton Dickinson) и т.п. Другой пример включает, помимо прочего, интраназальную систему Aptar Unitdose.

### Парентеральные составы

[0383] Жидкие фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены для введения путем инъекции или непрерывной инфузии. Пути введения путем инъекции или инфузии могут включать, помимо прочего, внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, интратекальный и подкожный. В вариантах осуществления, парентеральные составы могут включать предварительно заполненные шприцы, флаконы, порошок для инфузии для восстановления, концентрат для инфузии для разбавления перед доставкой (готовый для разбавления) или растворы (готовые к применению).

[0384] Фармацевтические композиции для инъекций могут быть водными изотоническими растворами или суспензиями, а суппозитории могут быть приготовлены из жировых эмульсий или суспензий.

[0385] Фармацевтические композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы раствора, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества.

[0386] В вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают биоразлагаемый подкожный имплант, осмотически контролируемое устройство, подкожный имплант, подкожную инъекцию с замедленным высвобождением, липидные наночастицы, липосомы и т.п. Жидкие препараты могут включать, помимо прочего, растворы, суспензии и эмульсии.

Примером таких препаратов являются водные или водные/пропиленгликоливые растворы для парентерального введения. Жидкие препараты могут также включать растворы для интраназального введения.

[0387] Для внутримышечного, внутривенного, подкожного и внутривенного применения обычно применяются стерильные растворы активного ингредиента (ов), и при этом рН растворов должен быть соответствующим образом отрегулирован и забуферен. Для растворов внутривенного применения следует контролировать общую концентрацию растворенного вещества (веществ), чтобы сделать препарат изотоническим.

[0388] Жидкий носитель, применяемый для приготовления внутримышечной инъекции, может представлять собой, например, воду, физиологический солевой раствор, другую водную жидкость (водный растворитель) или неводную жидкость (неводный растворитель).

[0389] Парентеральные составы по настоящему изобретению можно стерилизовать. Неограничивающие примеры методов стерилизации включают фильтрацию через удерживающий бактерии фильтр, окончательную стерилизацию, введение стерилизующих агентов, облучение и нагревание.

[0390] Введение описанных выше парентеральных составов может осуществляться путем периодических инъекций болюса препарата или может осуществляться путем внутривенного или внутривенного введения из резервуара, который является внешним (например, пакет с раствором для внутривенного введения) или внутренним (например, биоразлагаемый имплантат, биоискусственный резервуар или орган). См., например, патенты США №№ 4 407 957 и 5 798 113, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Способы и устройство для внутрилегочной доставки описаны, например, в патентах США №№ 5 654 007, 5 780 014 и 5 814 607, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Другие пригодные системы парентеральной доставки включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы, доставку с помощью насоса, доставку посредством инкапсулированных клеток, липосомальную доставку, инъекцию с доставкой посредством иглы, безыгольную инъекцию,

небулайзер, аэрозолайзер, электропорацию и трансдермальный пластырь. Безыгольные устройства для инъекций описаны в патентах США №№ 5 879 327; 5 520 639; 5 846 233 и 5 704 911, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Любой из описанных в настоящем документе составов можно вводить с помощью этих способов. Другие препараты дексмететомидина для инъекций описаны в патенте США № 8 242 158, патенте США № 9 649 296, патенте Японии № 5 921 928, в заявке на патент Японии № 2016154598, заявке на патент CN № 103284945, заявке на патент CN № 104161760, заявке на патент CN № 105168122, заявке на патент CN № 105534891, заявке на патент CN № 106038538, заявке на патент США № 20170128421, заявке на патент CN № 107028880, заявке на патент CN № 107412152, заявке на патент CN № 108498469, патенте EP № 2252290, в заявке на патент Японии № 2019048091 и заявке на патент США № 20190183729.

[0391] Настоящее изобретение включает внутримышечные композиции, содержащие: дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от около 0,05 мкг/мл до около 15 мкг/мл, хлорид натрия в концентрации от около 0,01 до около 2,0 массовых процентов и pH в диапазоне от около 1 до около 10.

#### Составы для перорального применения

[0392] Настоящее изобретение включает составы для перорального применения, которые можно использовать для доставки дексмететомидина. Примеры составы для перорального применения включают таблетки, распадающиеся во рту таблетки, растворяющиеся во рту таблетки, облатки, раствор, суспензию, эмульсии и капсулы.

[0393] Настоящее изобретение относится к пероральным распадающимся во рту таблеткам, содержащим дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один распадающийся во рту носитель, причем распадающаяся во рту таблетка распадается в течение от около 0,5 до около 120 секунд и/или терапевтически эффективное количество дексмететомидина всасывается в кровоток за период времени в пределах от 1 до 5 минут. В вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дексмететомидина всасывается в кровоток в течение около 3 минут.

[0394] В вариантах осуществления, по меньшей мере один распадающийся при пероральном введении носитель выбирают из группы, состоящей из водорастворимых сахаров или сахарного спирта, кросповидона, (низкозамещенной) гидроксипропилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрийгликолята крахмала, лаурилсульфата натрия, кристаллической целлюлозы и их комбинации. Водорастворимые сахара или сахарный спирт выбирают из группы, состоящей из сахарозы, сорбита, маннита, ксилита, эритрита, изомальта и фруктозы. В вариантах осуществления, распадающиеся при пероральном введении носители вместе составляют по меньшей мере 50% масс., например, по меньшей мере 80% масс. или по меньшей мере 85% масс., распадающихся при пероральном введении носителей. Вышеупомянутые носители имеют форму частиц, как правило, со средневзвешенным размером частиц 50-300 микрометров, например, 70-200 микрометров. F-Melt® (Fuji Chemical Industry Co.) представляет собой пример коммерчески доступного материала в виде частиц, который содержит дезинтегрирующий агент, диспергированный в матрице, содержащей сахарный спирт C4-C6 (маннит и ксилит). Ludiflash® (BASF) представляет собой еще один пример коммерчески доступного материала в виде частиц, который содержит дезинтегрирующий агент, диспергированный в матрице, содержащей сахарный спирт C4-C6 (маннит).

[0395] Распадающаяся при пероральном введении таблетка согласно настоящему изобретению, может быть приготовлена путем смешивания дексмететомидина с водорастворимыми разбавителями и спрессована в таблетку. Суспензию, содержащую дексмететомидин, можно приготовить с соответствующими вспомогательными веществами, и суспензию дексмететомидина можно разлить в блистерные упаковки и высушить вымораживанием. Типовой платформой для получения лиофилизированного препарата, который может применяться для ODT дексмететомидина, является препарат ZYDIS® (Catalent, Сомерсет, штат Нью-Джерси, США). В частности, смешивают вспомогательные вещества, включая воду, и дексмететомидин отдельно измельчают до размера и смешивают со вспомогательными веществами. Затем суспензию подвергают лиофилизации путем

мгновенного замораживания и сублимационной сушки. Другие способы получения ODT можно применять без ограничения, и подробное описание их общих способов описано, например, в патентах США №№ 5 631 023; 5 837 287; 6 149 938; 6 212 791; 6 284 270; 6 316 029; 6 465 010; 6 471 992; 6 471 992; 6 509 040; 6 814 978; 6 908 626; 6 908 626; 6 982 251; 7 282 217; 7 425 341; 7 939 105; 7 993,674; 8 048 449; 8 127 516; 8 158 152; 8 221 480; 8 256 233; и 8 313 768, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

### **Конкретные варианты осуществления изобретения**

[0396] Вариант осуществления 1. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у пожилых пациентов с деменцией, включающий введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в состоянии ажитации в дозе, достаточной для обеспечения  $C_{max}$  в диапазоне от около 80% до около 125% от значения около 50 нг/л до около 500 нг/л, при этом возраст пациента составляет 65 лет или более.

[0397] Вариант осуществления 2. Способ лечения эпизода острой ажитации у пожилого пациента с деменцией, включающий введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 80% до около 125% от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, при этом  $C_{max}$  находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 50 нг/л до около 300 нг/л, а возраст пациента составляет 65 лет или более.

[0398] Вариант осуществления 3. Способ лечения эпизода острой ажитации у пожилого пациента с деменцией, включающий введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-8}$  в диапазоне от около 80% до около 125% от значения около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, при этом  $C_{max}$  находится в диапазоне от около 80% до около 125% от значения около 50 нг/л до около 300 нг/л, а возраст пациента составляет 65 лет или более.

[0399] Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 30 мкг до около 90 мкг (например, от около 30 мкг до около 60

мкг; от 60 мкг до около 90 мкг, или от 30 мкг до около 45 мкг).

[0400] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 4, в котором доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 30 мкг, около 40 мкг, около 45 мкг, около 50 мкг, около 60 мкг, около 75 мкг, около 80 мкг или около 90 мкг.

[0401] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором путь введения является оромукозальным, и оромукозальный путь включает сублингвальный, буккальный или десневой.

[0402] Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом дозирования по меньшей мере 2 часа. Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом дозирования по меньшей мере 2 часа.

[0403] Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом дозирования по меньшей мере 2 часа.

[0404] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного четыре раз в день с интервалом дозирования по меньшей мере 2 часа.

[0405] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли с последующим введением дозы 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через 2 часа.

[0406] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной

дозы около 30 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли с последующим введением дозы 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через 6 часов.

[0407] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором возраст пожилого пациента составляет от 75 до 80 лет.

[0408] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором возраст пожилого пациента составляет около 80 лет или более.

[0409] Вариант осуществления 15. Способ лечения эпизода острой ажитации у пожилого пациента с деменцией, включающий введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с ажитацией в дозе, достаточной для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 80% до около 125% от значения около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, при этом  $C_{max}$  находится в диапазоне от около 80% до около 125% от значения около 50 нг/л до около 300 нг/л; а способ введения выбран из орального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и трансдермального.

[0410] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 30 мкг до 130 мкг.

[0411] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 15 или 16, в котором  $AUC_{0-8}$  составляет от 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л (например, от около 200 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 200 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1250 ч\*нг/л, от около 750 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 1000 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л).

[0412] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 15-17, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 30 мкг,  $C_{max}$  составляет от около 50 нг/л до около 150 нг/л, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 200 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л (например, от около 200 ч\*нг/л до около 400 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л, от

около 300 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 350 ч\*нг/л до около 450 ч\*нг/л).

[0413] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 15-17, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 40 мкг,  $C_{\max}$  составляет от около 50 нг/л до около 250 нг/л, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 200 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л (например, от около 200 ч\*нг/л до около 400 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 600 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 500 ч\*нг/л, от около 350 ч\*нг/л до около 450 ч\*нг/л).

[0414] Вариант осуществления 20. Способ по вариантам осуществления 15-17, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 45 мкг,  $C_{\max}$  составляет от около 75 нг/л до около 175 нг/л, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л (например, от около 500 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 650 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л). Вариант осуществления 21. Способ по вариантам осуществления 15-17, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 60 мкг,  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до около 250 нг/л, а диапазон  $AUC_{0-8}$  составляет от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л (например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л).

[0415] Вариант осуществления 22. Способ по вариантам осуществления 15-17, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 90 мкг,  $C_{\max}$  составляет от около 100 нг/л до 400 нг/л, а  $AUC_{0-8}$  находится в диапазоне от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. (например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л).

[0416] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 18, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к достижению от около 80% до около 125% значения  $AUC_{0-\infty}$  в диапазоне от около



200 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л (например, от около 200 ч\*нг/л до около 900 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 800 ч\*нг/л, от около 300 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л, от около 350 ч\*нг/л до около 750 ч\*нг/л).

[0417] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 19, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к достижению от около 80% до около 125%  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 300 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, (например, от около 400 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л, от около 400 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л).

[0418] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 20, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к достижению от около 80% до около 125%  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 500 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л. (например, от около 500 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 500 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1200 ч\*нг/л, от около 600 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1400 ч\*нг/л или от около 800 ч\*нг/л до около 1000 ч\*нг/л)

[0419] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 21, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли приводит к достижению от около 80% до около 125%  $AUC_{0-inf}$  в диапазоне от около 80% до около 125% от около 500 ч\*нг/л до около 2000 ч\*нг/л (например, от около 600 ч\*нг/л до около 1900 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1800 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1700 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1600 ч\*нг/л, от около 700 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 800 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 900 ч\*нг/л до около 1500, от около 1000 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1100 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л, от около 1300 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л или от около 1400 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л).

[0420] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 18, в котором  $C_{max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 50 нг/л до около 150

нг/л, от около 50 нг/л до около 125 нг/л, от около 50 нг/л до около 100 нг/л, от около 50 нг/л до около 75 нг/л, от около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л.

[0421] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 19, в котором  $C_{\max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 50 нг/л до около 250 нг/л, например, от около 50 нг/л до около 225 нг/л, от около 50 нг/л до около 200 нг/л, от около 100 нг/л до около 180 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л.

[0422] Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 20, в котором  $C_{\max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 75 нг/л до около 150 нг/л, от около 75 нг/л до около 125 нг/л, от около 75 нг/л до около 100 нг/л, от около 100 нг/л до около 150 нг/л.

[0423] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 21, в котором  $C_{\max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 100 нг/л до около 250 нг/л, от около 100 нг/л до около 225 нг/л, от около 100 нг/л до около 200 нг/л, от около 150 нг/л до около 250 нг/л, от около 150 нг/л до около 200 нг/л.

[0424] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 22, в котором  $C_{\max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 100 нг/л до около 400 нг/л, от около 100 нг/л до около 350 нг/л, от около 100 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л.

[0425] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 15, в котором пациент пожилого возраста имеет как деменцию, так и болезнь Альцгеймера.

[0426] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором у пациента не наблюдается значительной седации в течение 60 минут после введения дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0427] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором значения и диапазоны  $C_{\max}$  по меньшей мере на 30% выше по сравнению с таковыми, полученными у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

[0428] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором значение  $C_{\max}$  на 35% выше по сравнению с таковыми, полученными

у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

[0429] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором значения и диапазоны AUC по меньшей мере на 50% выше по сравнению с таковыми, полученными у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

[0430] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором значения и диапазоны AUC на около 55% выше по сравнению с таковыми, полученными у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

[0431] Вариант осуществления 38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, в котором диапазоны и значения  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-8}$  на около 40% и 60% выше по сравнению с таковыми, полученными у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством.

[0432] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-38, в котором снижение ажитации у пожилых пациентов с деменцией оценивают с помощью шкал PEC, PAS, ACES, Mod-CMAI и/или CGI-I.

[0433] Вариант осуществления 40. Способ по любому варианту осуществления 1-39, в котором ажитация или признаки ажитации значительно снижаются в течение 60 минут после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0434] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 40, в котором снижение ажитации сохраняется в течение около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов.

[0435] Вариант осуществления 42. Способ по любому варианту осуществления 1-38, в котором пациент достигает среднего изменения балла PAS более чем на -2 относительно исходного где уровня в течение 2 часов после введения дексмететомидина.

[0436] Вариант осуществления 43. Способ по любому варианту осуществления 1-42, в котором пациент достигает среднего изменения балла PEC более чем на -2

относительно исходного где уровня в течение 2 часов после введения дексмететомидина.

[0437] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 43, в котором снижение балла PЕC сохраняется в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после введения дексмететомидина.

[0438] Вариант осуществления 44. Способ по любому вариантам осуществления 1-41, в котором пациент достигает среднего изменения балла по шкале mod-CMAI более чем на -7 относительно исходного уровня через 2 часа после введения дексмететомидина.

[0439] Вариант осуществления 45. Способ по варианту осуществления 44, в котором снижение балла по шкале Mod-CMAI сохраняется в течение по меньшей мере 2 (включая, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) часов после введения дексмететомидина.

[0440] Вариант осуществления 46. Способ по любому вариантам осуществления 1-41, в котором пациент достигает улучшения балла CGI-I до уровня около 1 (очень значительное улучшение) или около 2 (значительное улучшение).

[0441] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, в котором улучшение показателей сохраняется в течение периода от около 2 часов до около 6 часов.

[0442] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 46, в котором улучшение показателей сохраняется в течение периода около 12 часов.

[0443] Вариант осуществления 49. Способ по любому вариантам осуществления 1-41, в котором ажитация снижается до уровня 2 (умеренная ажитация), 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) через 2 часа после введения композиции, как измерено по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[0444] Вариант осуществления 50. Способ варианту осуществления 49, в котором ажитация снижается до уровня 3 (легкая ажитация).

[0445] Вариант осуществления 51. Способ по варианту осуществления 16, в котором пациент не получал лечения гипертонии в течение по меньшей мере 10 часов до введения дексмететомидина.

[0446] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления

1–51, в котором ажитация представляет собой острую ажитацию.

[0447] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 1–51, в котором ажитация представляет собой хроническую ажитацию.

[0448] Вариант осуществления 54. Способ введения дозы, превышающей около 90 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения ажитации у пожилых пациентов с деменцией, которые не получали лечение гипертензии в течение по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 24 часов, по меньшей мере 48 часов или по меньшей мере недели до введения дексмететомидина.

[0449] Вариант осуществления 55. Способ по любому варианту осуществления 1–54, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально или буккально.

[0450] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0451] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в виде пленки.

[0452] Вариант осуществления 59. Способ по любому варианту осуществления 1–58, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально.

[0453] Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 59, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в виде таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0454] Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 60, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в виде пленки.

[0455] Вариант осуществления 62. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором лечение пациента проводится без индукции клинически значимых сердечно-сосудистых эффектов.

[0456] Вариант осуществления 63. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором дексмететомидин или его фармацевтически

приемлемая соль представляет собой дексмететомидина гидрохлорид.

[0457] Вариант осуществления 64. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 20 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут.

[0458] Вариант осуществления 65. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 20 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут.

[0459] Вариант осуществления 66. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут.

[0460] Вариант осуществления 67. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 60 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут.

[0461] Вариант осуществления 68. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной

терапии, без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) от около 20 мкг до около 300 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли.

[0462] Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 68, в котором ажитация или признаки ажитации и тяжесть делирия значительно уменьшаются, согласно измерениям по шкалам RASS и DRS-R-98, соответственно.

[0463] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 68, в котором субъект достигает снижения по шкале RASS на 2 балла или более в течение 2 часов.

[0464] Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 68, в котором дексмететомидин или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 90 мкг, 100 мкг, 120 мкг, 150 мкг, 180 мкг, 210 мкг, 240 мкг, 270 мкг или 300 мкг.

[0465] Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 68, в котором дексмететомидин или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 270 мкг.

[0466] Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 68, в котором доза дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли составляет около 300 мкг.

[0467] Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 68, в котором исходный балл по шкале RASS субъекта составляет не менее или равен -3.

[0468] Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 68, в котором дексмететомидин или фармацевтически приемлемую соль вводят в виде однократной стандартной дозы или нескольких стандартных доз.

[0469] Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 68, в котором дексмететомидин или фармацевтически приемлемую соль вводят от одного до десяти раз в день с интервалом около 1-6 часов после введения первой дозы для получения желаемого эффекта.

[0470] Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 68, в котором дексмететомидин или фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

[0471] Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 68, в котором около 120 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли вводят два

раза в день с интервалом в 12 часов.

[0472] Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 68, в котором около 120 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли вводят семь раз в день с интервалом от 1 до 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг.

[0473] Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 68, в котором вводят около 180 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли с последующими дополнительными шестью дозами по 120 мкг с интервалом от 1 до 6 часов.

[0474] Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 68, в котором вводят около 240 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли, а затем еще шесть доз по 120 мкг в день с интервалом от 1 до 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы 960 мкг.

[0475] Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 68, в котором вводят около 300 мкг дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли, а затем еще пять доз по 120 мкг в день с интервалом от 1 до 6 часов для достижения максимальной кумулятивной дозы в 900 мкг. Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 64-82, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в виде таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0476] Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в виде пленки.

[0477] Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 64-82, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в виде таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0478] Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в виде пленки.

[0479] Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 64-82, в котором возраст субъекта составляет 18-64 года.



[0480] Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 64–82, в котором возраст субъекта составляет более 64 лет.

[0481] Вариант осуществления 89. Способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов путем введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмететомидина гидрохлорида) два раза в день нуждающемуся в этом субъекту в возрасте по меньшей мере 18 лет в течение периода отмены, при этом период отмены составляет до 14 дней.

[0482] Вариант осуществления 90. Способ лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, при этом возраст пациента составляет по меньшей мере 18 лет возраст, и при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней.

[0483] Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 90, в котором лечение включает сокращение периода синдрома отмены опиоидов.

[0484] Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 91, в котором симптомом отмены опиоидов является ажитация.

[0485] Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 90, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 30 мкг до 600 мкг.

[0486] Вариант осуществления 94. Способ по варианту осуществления 93, в котором композиция включает дозу дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от 30 мкг до около 300 мкг.

[0487] Вариант осуществления 95. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг, 150 мкг, 180 мкг, 240 мкг, 270 мкг или 300 мкг два раза в день.

[0488] Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором период отмены составляет до: 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня.

[0489] Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором композицию вводят два раза в день в течение 7 дней.

[0490] Вариант осуществления 98. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором опиоид выбирают из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанила, карфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанолола, метадона, декстропропаксифен (пропаксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

[0491] Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены.

[0492] Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором улучшение состояния субъекта оценивают после лечения с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS), и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсоба (SOWS) (например, в течение 10-дневного периода).

[0493] Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором улучшение при отмене опиоида измеряется в терминах удержания (в днях) и процента субъектов, выпадающих из исследования после прекращения приема опиоида.

[0494] Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мкг два где раза в день (с интервалом в 12 часов).

[0495] Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 98, в котором опиоид представляет собой фентанил.

[0496] Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 93 или 94, в котором возраст пациента составляет от 18 лет до 64 лет.

[0497] Вариант осуществления 105. Способ по любому из вариантов осуществления 90-104, в котором в день 6 после лечения дозой 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли наблюдалась степень удержания по меньшей мере около 40%.

[0498] Вариант осуществления 106. Способ по любому из вариантов осуществления 90-104, в котором в день 6 после лечения дозой 180 мкг дексмететомидина или его

фармацевтически приемлемой соли наблюдалась степень удержания по меньшей мере около 50%.

[0499] Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 90-104, в котором значительное снижение субъективной оценки бессонницы достигается в день 7 по шкале SOWS после введения около 240 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день

[0500] Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 90-104, в котором значительное снижение показателей тревожности или раздражительности достигается в день 8 по шкале COWS после введения около 240 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день.

[0501] Вариант осуществления 109. Способ по варианту осуществления 92, в котором ажитация снижается до 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) и 5 (легкое спокойствие) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, согласно шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[0502] Вариант осуществления 110. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 40 нг/л до около 500 нг/л в день 6 через 2 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0503] Вариант осуществления 111. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 20 нг/л до около 200 нг/л в день 6 через 6 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида).

[0504] Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 20 нг/л до около 150 нг/л в день 6 через 12 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например,

гидрохлорида).

[0505] Вариант осуществления 113. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л в день 12 через 2 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида).

[0506] Вариант осуществления 114. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 20 нг/л до около 250 нг/л в день 12 через 6 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида).

[0507] Вариант осуществления 115. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает средние концентрации в плазме крови в диапазоне от около 10 нг/л до около 150 нг/л в день 12 через 12 часа после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0508] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 89-109, в котором средние концентрации в плазме предпочтительно составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0509] Вариант осуществления 117. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 30 мкг, значения средней концентрации в плазме находятся в диапазоне 20 нг/л до около 50 нг/л (например, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л и около 45 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0510] Вариант осуществления 118. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 60 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 25 нг/л до около 150 нг/л (например, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около

105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0511] Вариант осуществления 119. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 90 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 30 нг/л до около 150 нг/л (например, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0512] Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 120 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 200 нг/л (например, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л и около 195 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0513] Вариант осуществления 121. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 180 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 100 нг/л до около 450 нг/л (например, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0514] Вариант осуществления 122. Способ по любому из вариантов осуществления

89 или 90, в котором, когда доза составляет 240 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 100 нг/л до около 400 нг/л (например, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 395 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 6.

[0515] Вариант осуществления 123. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 30 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 10 нг/л до около 100 нг/л (например, около 15 нг/л, около 20 нг/л, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0516] Вариант осуществления 124. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 60 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 10 нг/л до около 150 нг/л (например, 15 нг/л, около 20 нг/л, около 25 нг/л, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0517] Вариант осуществления 125. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 90 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 25 нг/л до около 150 нг/л (например, около 30 нг/л, около 35 нг/л, около 40 нг/л, около 45 нг/л, около 50 нг/л, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0518] Вариант осуществления 126. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 120 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 200 нг/л (например, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л и около 195 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0519] Вариант осуществления 127. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 180 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 100 нг/л до около 400 нг/л (например, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0520] Вариант осуществления 128. Способ по любому из вариантов осуществления 89 или 90, в котором, когда доза составляет 240 мкг, средние концентрации в плазме находятся в диапазоне от около 50 нг/л до около 500 нг/л (например, около 55 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 75 нг/л, около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 95 нг/л, около 105 нг/л, около 110 нг/л, около 115 нг/л, около 120 нг/л, около 125 нг/л, около 130 нг/л, около 135 нг/л, около 140 нг/л, около 145 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 165 нг/л, около 170 нг/л, около 175 нг/л, около 180 нг/л, около 185 нг/л, около 190 нг/л, около 195 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 395 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 460 нг/л, около 465 нг/л, около 475 нг/л, около 480 нг/л, около 485 нг/л, около 490 нг/л, около 495 нг/л) после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в день 12.

[0521] Вариант осуществления 129. Способ по любому из вариантов осуществления 117-128, в котором средние концентрации в плазме составляют от 80% до 125% от этих диапазонов и значений.

[0522] Вариант осуществления 130. Способ по любому из вариантов осуществления 89-129, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально) в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0523] Вариант осуществления 131. Способ по варианту осуществления 130, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0524] Вариант осуществления 132. Способ по варианту осуществления 131, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в виде пленки.

[0525] Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 132, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0526] Вариант осуществления 134. Способ по варианту осуществления 130, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в виде пленки.

[0527] Вариант осуществления 135. Способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, в котором лечение пациента проводится без индукции клинически значимых сердечно-сосудистых эффектов.

[0528] Вариант осуществления 136. Способ по любому из вариантов осуществления 89-129, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, интраназально или парентерально.

[0529] Вариант осуществления 137. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающую растворимую пленку, содержащую:

- (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль;



(ii) один или большее количество водорастворимых полимеров; и, необязательно,

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0530] Вариант осуществления 138. Способ по варианту осуществления 137, в котором (ii) включает водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой и два водорастворимых полимера с высокой молекулярной массой.

[0531] Вариант осуществления 139. Способ по варианту осуществления 138, в котором низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.

[0532] Вариант осуществления 140. Способ по варианту осуществления 138, в котором низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон.

[0533] Вариант осуществления 141. Способ по любому из вариантов осуществления 138-140, в котором каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0534] Вариант осуществления 142. Способ по любому из вариантов осуществления 138-140, в котором пленка также содержит полиэтиленоксид.

[0535] Вариант осуществления 143. Способ по варианту осуществления 142, в котором полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0536] Вариант осуществления 144. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающую растворимую пленку, содержащую:

- (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную

массу около 40 000 дальтон;

- (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140 000 дальтон;
- (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; и
- (v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600 000 дальтон.

[0537] Вариант осуществления 145. Способ по варианту осуществления 144, в котором компоненты пленки, за исключением дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную подложку пленки, а дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности указанной подложки пленки.

[0538] Вариант осуществления 146. Способ по варианту осуществления 145, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки пленки в составе композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон и высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140 000 дальтон. Вариант осуществления 147. Способ лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя (AUD), с сопутствующим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), включающий введение через слизистую оболочку полости рта нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 40 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0539] Вариант осуществления 148. Способ лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя (AUD), с сопутствующим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), включающий введение через слизистую оболочку полости рта нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0540] Вариант осуществления 149. Способ снижения употребления алкоголя, включающий введение через слизистую оболочку полости рта нуждающемуся в

этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0541] Вариант осуществления 150. Способ по варианту осуществления 149, в котором субъект страдает от расстройства, связанного с употреблением алкоголя, с сопутствующим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

[0542] Вариант осуществления 151. Способ по варианту осуществления 147 или 148, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 40 мкг.

[0543] Вариант осуществления 152. Способ по варианту осуществления 147 или 148, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 80 мкг.

[0544] Вариант осуществления 153. Способ по вариантам осуществления 147-152, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально или буккально.

[0545] Вариант осуществления 154. Способ по варианту осуществления 153, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0546] Вариант осуществления 155. Способ по варианту осуществления 154, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в виде пленки.

[0547] Вариант осуществления 156. Способ по варианту осуществления 153, отличающийся тем, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально.

[0548] Вариант осуществления 157. Способ по варианту осуществления 156, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0549] Вариант осуществления 158. Способ по любому из соответствующих предшествующих вариантов осуществления, в котором дексмететомидин присутствует в виде дексмететомидина гидрохлорида.

[0550] Вариант осуществления 159. Способ по любому из соответствующих предшествующих вариантов осуществления, в котором субъект получает лечение,

не испытывая при этом клинически значимых сердечно-сосудистых эффектов.

[0551] Вариант осуществления 160. Способ по любому вариантам осуществления 147-159, в котором субъект получает лечение без индукции клинически значимого седативного эффекта.

[0552] Вариант осуществления 161. Способ по любому вариантам осуществления 147- 159, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят от одного до шести раз в день.

[0553] Вариант осуществления 162. Способ по любому вариантам осуществления 147-152, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в 3 дня.

[0554] Вариант осуществления 163. Способ по любому из вариантов осуществления 147-149 , при этом лечение может дополнительно включать одновременное проведение инфузии этанола.

[0555] Вариант осуществления 164. Способ по варианту осуществления 163, в котором этанол вводят с использованием методики зажима, направленной на достижение концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе (BrAC) 100 мг.

[0556] Вариант осуществления 165. Способ по варианту осуществления 147 или варианту осуществления 148, в котором у субъекта диагностировано ПТСР с помощью шкалы оценки ПТСР, применяемой клиницистом для DSM-5 (CAPS-5).

[0557] Вариант осуществления 166. Способ по варианту осуществления 147 или варианту осуществления 148, в котором субъект с ПТСР имеет показатель по шкале PCL-5 >33.

[0558] Вариант осуществления 167. Способ по варианту осуществления 147 или варианту осуществления 148, в котором у субъекта диагностировано расстройство, связанное с употреблением алкоголя с помощью Краткого международного руководства для проведения нейропсихиатрического опроса для DSM-5 (MINI-5).

[0559] Вариант осуществления 168. Способ по любому вариантам осуществления 147- 149, в котором субъект ранее не получал никакого другого лечения.

[0560] Вариант осуществления 169. Способ по любому из вариантов осуществления 147- 149, в котором субъект страдает от биполярного расстройства.

[0561] Вариант осуществления 170. Способ из вариантам осуществления 147–149,

в котором субъект не страдает от биполярного расстройства.

[0562] Вариант осуществления 171. Способ по варианту осуществления 147–149, в котором возраст субъекта составляет менее 65 лет, предпочтительно от 21 года до 50 лет.

[0563] Вариант осуществления 172. Способ из вариантам осуществления 147–149, в котором возраст субъекта составляет более 65 лет.

[0564] Вариант осуществления 173. Способ по любому из вариантов осуществления 147-152, в котором субъект имеет содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе менее 0,02, определенное посредством определения паров алкоголя в выдыхаемом воздухе.

[0565] Вариант осуществления 174. Способ по любому из вариантов осуществления 147-173, в котором субъект имеет менее 4 баллов по шкале для оценки синдрома отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей (CIWA-Ar).

[0566] Вариант осуществления 175. Способ по любому из вариантов осуществления 147-174, в котором изменения в оценке стресса (ПТСР) и реактивности на алкоголь измеряются с помощью шкал sSTAI-6, VAS и YCS.

[0567] Вариант осуществления 176. Способ по любому из вариантов осуществления 147-174, в котором изменения в уровне стресса (ПТСР) и реактивности на алкоголь при введении в комбинации с алкоголем измеряются с помощью двухфазной шкалы воздействия алкоголя (BAES); шкалы количества выпитых напитков (NDS); показателей когнитивных функций, оцениваемых с помощью теста на заучивание слов Хопкинса (HVLТ-R), проверки по принципу «да-нет» и теста быстрой обработки информации (RVIP), и двигательных нарушений, оцениваемых с помощью теста Лафайета с доской с пазами для вставки штырей.

[0568] Вариант осуществления 177. Способ по любому из вариантов осуществления 147-176, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающую растворимую пленку, содержащую:

- (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль;
- (ii) один или большее количество водорастворимых полимеров; и, необязательно,

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей

[0569] Вариант осуществления 178. Способ по любому из вариантов осуществления 147-177, в котором дексмететомидина гидрохлорид вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

- (a) композицию, содержащую:
  - (i) дексмететомидина гидрохлорид;
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000); и
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и
- (b) подложку пленки, содержащую:
  - (i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);
  - (ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);
  - (iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000); и
  - (iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b).

[0570] Вариант осуществления 179. Способ лечения агитации или признаков агитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем агитация связана с шизофренией.

[0571] Вариант осуществления 180. Способ лечения агитации или признаков агитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем агитация связана с шизофренией.

[0572] Вариант осуществления 181. Способ лечения агитации или признаков агитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 80 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем агитация связана с биполярным расстройством.

[0573] Вариант осуществления 182. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у педиатрического субъекта без индукции значительной седации, включающий введение через слизистую оболочку полости рта однократной дозы, составляющей около 120 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, причем ажитация связана с биполярным расстройством.

[0574] Вариант осуществления 183. Способ по варианту осуществления 179 или 180, в котором возраст субъекта составляет около 13-17 лет.

[0575] Вариант осуществления 184. Способ по варианту осуществления 181 или 182, в котором возраст субъекта составляет около 10-17 лет.

[0576] Вариант осуществления 185. Способ по варианту осуществления 179-184, в котором ажитация является острой.

[0577] Вариант осуществления 186. Способ по варианту осуществления 179-182, в котором у субъекта диагностирован аттенуированный психотический синдром по DSM-5 298.8 (F28).

[0578] Вариант осуществления 187. Способ по варианту осуществления 179-182, в котором субъект имеет  $\geq 4$  баллов по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PEC на исходном уровне.

[0579] Вариант осуществления 188. Способ по вариантам осуществления 179-182, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально или буккально в виде пленки.

[0580] Вариант осуществления 189. Способ по вариантам осуществления 179-182, в котором снижение ажитации или признаков ажитации измеряют по относительному изменению балла по шкале PEC после введения дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0581] Вариант осуществления 190. Способ по вариантам осуществления 179-182, в котором клиническое улучшение ажитации измеряют с помощью шкал PANSS, ACES и/или CGI-I.

[0582] Вариант осуществления 191. Способ лечения проявлений токсичности кокаина и/или симптомов, ассоциированных с токсичностью кокаина, включающий введение через слизистую оболочку ротовой полости от около 30 мкг до около 400 мкг дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

**ПРИМЕРЫ****Пример 1. Состав пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта****Таблица 6. Дексмететомидин, осажденный на поверхности полимерной матричной пленочной композиции**

| Ингредиенты  | Концентрация<br>г/100 г<br>(пленка 10<br>мкг) | Концентрация<br>г/100 г<br>(пленка 20 мкг) | Функция                      |
|--|---|--|------------------------------|
| Композиция, содержащая лекарственное средство        |   |  |                              |
| Дексмететомидина<br>гидрохлорид                      | 0,136   | 0,267                                      | Действующее<br>вещество      |
| Гидроксипропилцеллюлоза,<br>HPC-SSL (MM = 40 000)    | 0,301   | 0,593                                      | Пленкообразующий<br>материал |
| Гидроксипропилцеллюлоза<br>(MM = 140 000)            | 0,301   | 0,593                                      | Пленкообразующий<br>материал |
| FD&C Blue #1<br>Гранулированный                      | 0,002   | 0,004                                      | Цвет                         |
| Этиловый спирт как<br>растворитель                   | qs  | qs   | Растворитель                 |
| Композиция полимерной матрицы                        |   |  |                              |
| Гидроксипропилцеллюлоза<br>(MM = 140 000)            | 4,803   | 4,768                                      | Пленкообразующий<br>материал |
| Гидроксипропилцеллюлоза,<br>HPC-SSL<br>(MM = 40 000) | 4,803   | 4,768                                      | Пленкообразующий<br>материал |
| Гидроксипропилцеллюлоза<br>(MM = 370 000)            | 28,809  | 28,601                                     | Пленкообразующий<br>материал |
| Быстрый изумрудно-<br>зеленый оттенок (№ 06507)      | 0,129   | 0,128                                      | Цвет                         |
| Сукралоза, класс USP-NF                              | 0,993   | 0,985                                      | Подсластитель                |



|   |        |        |   |
|---|--------|--------|---|
| Масло перечной мяты, NF                                       | 2,104  | 2,089  | Ароматическое вещество                  |
| Полиэтиленоксид (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (ММ = 600 000) | 57,618 | 57,202 | Пленкообразующий материал и мукоадгезив |
| Вода как растворитель   | qs     | qs     | Растворитель                            |

*(A) Процесс приготовления полимерной матрицы:*

[0583] Полимерная смесь. Полиэтиленоксид и оттенок Fast Emerald Green Shade смешивали в воде в течение не менее 180 минут при скорости вращения от около 1400 об/мин до около 2000 об/мин. Добавляли сукралозу, гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 140К), гидроксипропилцеллюлозу, НРС-SSL (молекулярная масса 40К) и гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 370К) и перемешивали в течение по меньшей мере 120 минут при скорости от около 1600 об/мин до 2000 об/мин. Масло перечной мяты добавляли к воде, затем полученную дисперсию добавляли к полимерной смеси и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут. Полученную смесь дополнительно перемешивали под вакуумом (248 торр) по меньшей мере 30 минут при скорости 350 об/мин и температуре 22,9°C.

[0584] Станция нанесения покрытия: рулон помещали на стойку для разматывания рулонов, и передняя кромка проходила через направляющие стержни и стержни для нанесения покрытия. Покрытую силиконом сторону колодки поместили лицевой стороной вверх. Между стержнями для нанесения покрытия сохранялся зазор в 40 миллиметров. Заданную температуру печи доводили до 70 °C, а конечную температуру сушки доводили до 85°C.

[0585] Процесс нанесения покрытия/сушки: Полимерную смесь заливали на колодку между направляющими стержнями и стержнями для нанесения покрытия. Колодку медленно вручную протягивали через планку для нанесения покрытия с постоянной скоростью до тех пор, пока на планках для нанесения покрытия не оставалось жидкости. Колодку вручную разрезали на листы длиной примерно 12 дюймов с помощью безопасного ножа. Каждый лист помещали на сушильную доску и постукивали по углам, чтобы предотвратить скручивание во время сушки. Листы сушили в печи до содержания влаги менее чем 5% (примерно 30 минут), а затем

удаляли с сушильной доски. Вес покрытия проверяли в соответствии с критериями приемки, и, если полученный вес им соответствовал, листы укладывали в стопку и помещали в пакет из фольги размером 34 дюйма x 40 дюймов, который был выложен PЕТ-высвобождающей подложкой.

(B) Процесс приготовления раствора для осаждения:

[0586] FDC синий растворяли в этиловом спирте меньшей мере в течение 180 минут. Дексмететомидина гидрохлорид добавляли к раствору в этиловом спирте при непрерывном перемешивании в течение 10 минут со скоростью от около 400 об/мин до около 800 об/мин. К смеси добавляли гидроксипропилцеллюлозу (40К) и гидроксипропилцеллюлозу (140К) и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут до растворения всех материалов.

(C) Процесс приготовления микроосажденной матрицы:

[0587] Раствор для осаждения, полученный на описанном выше этапе (B), наливали в пипетку до необходимого объема (определяемого в соответствии с концентрацией конкретного лекарственного препарата в конечном продукте). Соответствующее количество (1,5 мкл = приблизительно 5 мкг) раствора для осаждения наносили (например, в виде капель) на полимерную матрицу, полученную на этапе (A), что повторяли в общей сложности 10 раз (т.е. 10 отложений/капель) с интервалом между каждым отложением для предотвращения слияния отложений/капель и обеспечения возможности последующего разрезания пленки на отдельные блоки, содержащие лекарственное средство. Пленку первоначально нарезали на отдельные блоки размерами 22 мм x 8,8 мм, содержащие одиночное осаждение композиции, содержащей лекарственное средство. Вырезанные микроосажденные матрицы затем сушили в сушильном шкафу при 70°C в течение 10 минут и дополнительно разрезали на 10 блоков, каждый из которых содержал одно осаждение композиции, содержащей лекарственное средство.

(D) Упаковка:

[0588] Каждый бездефектный блок индивидуально запечатывали в пакет из фольги, который затем герметизировали термосваркой. Если термосварка была приемлемой, упаковка считалась приемлемым блоком для коммерческого применения.

[0589] Другие варианты дозировок (например, пленки 40 мкг и 60 мкг) были приготовлены аналогичным образом путем изменения концентрации лекарственного средства, полимеров и красителя в композиции, содержащей лекарственное средство. Например, пленки 40 мкг и 60 мкг готовили из композиций, содержащих лекарственное средство, включающих, соответственно, примерно в 2 и 3 раза больше количества лекарственного средства, полимеров и красителя, чем в композиции пленки 20 мкг, содержащей лекарственное средство, описанной в таблице 6 выше.

### Пример 2:

**Таблица 7.** Дексмететомидин, осажденный на поверхности полимерной матричной пленочной композиции

| Ингредиенты  | Концентрация<br>мг/стандартную<br>дозу<br>(пленка 80<br>мкг) | Концентрация<br>мг/стандартную<br>дозу<br>(пленка 120<br>мкг) | Концентрация<br>мг/стандартную<br>дозу<br>(пленка 180<br>мкг) | Функция                      |
|--|--|---|---|------------------------------|
| <b>Композиция, содержащая лекарственное средство</b> |  |   |   |                              |
| Дексмететомидина<br>гидрохлорид                      | 0,0945   | 0,142   | 0,213   | Действующее<br>вещество      |
| Гидроксипропилцеллюлоза,<br>HPC-SSL (MM = 40 000)    | 0,0812   | 0,122   | 0,183   | Пленкообразующий<br>материал |
| Гидроксипропилцеллюлоза<br>(MM = 140 000)            | 0,0812   | 0,122   | 0,183   | Пленкообразующий<br>материал |
| FD&C Blue #1<br>Гранулированный                      | 0,0008   | 0,001   | 0,002   | Цвет                         |
| Этиловый спирт как<br>растворитель                   | q.s  | q.s.  | q.s.  | Растворитель                 |
| <b>Композиция полимерной матрицы</b>                 |  |   |   |                              |
| Гидроксипропилцеллюлоза                              | 0,627  | 0,627   | 0,627   | Пленкообразующий             |

|   |       |       |       |   |
|---|-------|-------|-------|---|
| за<br>(MM = 140 000)  |       |       |       | ий материал                             |
| Гидроксипропилцеллюлоза, HPC-SSL<br>(MM = 40 000)             | 0,627 | 0,627 | 0,627 | Пленкообразующий материал               |
| Гидроксипропилцеллюлоза<br>(MM = 370 000)                     | 3,763 | 3,763 | 3,763 | Пленкообразующий материал               |
| Быстрый изумрудно-зеленый оттенок (№ 06507)                   | 0,017 | 0,017 | 0,017 | Цвет                                    |
| Сукралоза, класс USP-NF                                       | 0,130 | 0,130 | 0,130 | Подсластитель                           |
| Масло перечной мяты, NF                                       | 0,275 | 0,275 | 0,275 | Ароматическое вещество                  |
| Полиэтиленоксид (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (MM = 600 000) | 7,526 | 7,526 | 7,526 | Пленкообразующий материал и мукоадгезив |
| Вода как растворитель   | qs    | qs    | qs    | Растворитель                            |

[0590] Составы (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) в таблице 7 были приготовлены с помощью того же производственного процесса, который описан выше в Примере 1.

**Пример 3. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование фазы Ib/II с возрастающей дозой для изучения эффективности, фармакокинетики и безопасности пленки с дексмететомидином гидрохлоридом для применения на слизистой оболочке полости рта при ажитации, ассоциированной с деменцией**

Первичная цель

[0591] Описать безопасность и переносимость однократных доз дексмететомидина гидрохлорида для исследования эффективности при лечении острой ажитации, ассоциированной с деменцией.

Вторичная цель

1. Описать начало и выраженность успокаивающего эффекта различных доз дексметомидина гидрохлорида на симптомы острой ажитации, ассоциированной с деменцией, по сравнению с плацебо.
2. Описать продолжительность успокаивающего эффекта, измеренного с помощью шкал PEC и ACES.
3. Описать профиль переносимости и безопасности сублингвальной пленки с дексметомидином гидрохлоридом, определяемый нежелательными явлениями и показателями жизненно важных функций по сравнению с плацебо.
4. Описать клинические эффекты, измеренные по шкале общего клинического впечатления о тяжести ажитации (CGI-S) для оценки ажитации, а затем по шкале впечатления об улучшении (CGI-I) после введения препарата.
5. Описать частоту ажитации, применяя опросник Коген-Мансфилда для оценки ажитации (CMAI), на исходном уровне и через 2 часа после введения дозы.
6. Определить приблизительное время растворения пленок с дексметомидином гидрохлоридом для слизистой оболочки полости рта в сублингвальном пространстве.
7. Оценить местную переносимость с помощью осмотра слизистой оболочки щек после применения пленки с дексметомидином гидрохлоридом для слизистой оболочки полости рта.
8. Описать фармакокинетику и экспозицию дексметомидина при сублингвальном применении дексметомидина гидрохлорида в виде пленки для слизистой оболочки полости рта.
9. Часть В - Описать продолжительность успокаивающего эффекта, измеренного по 3 дополнительным пунктам шкалы PANSS.

Первичные критерии эффективности

1. Частота возникновения НЯ

[Временная рамка: 7 дней]

2. Частота получения результатов лабораторных анализов с отклонениями от нормы

Частота получения результатов лабораторных анализов с отклонениями от нормы

[Временная рамка: 7 дней]

3. Частота получения показателей жизненно важных функций с отклонениями от нормы

Частота получения показателей жизненно важных функций с отклонениями от нормы (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, измеряется как пульс, частота дыхания и температура)

[Временная рамка: 7 дней]

4. Частота получения результатов ЭКГ с отклонениями от нормы

Частота получения результатов ЭКГ с отклонениями от нормы

[Временная рамка: 7 дней]

#### Вторичные критерии эффективности

1. Величина успокаивающего эффекта

Величина успокаивающего эффекта различных доз дексмететомидина в виде пленки для слизистой оболочки полости рта на симптомы острой ажитации, ассоциированной с деменцией, измеренной по Питтсбургской шкале оценки ажитации (PAS) (минимальное значение в баллах: 0. Максимальное значение в баллах: 16. Более высокие баллы означают худший результат)

[Временная рамка: 24 часа]

#### Методология

[0592] Это было исследование фазы Ib/2 с адаптивным дизайном. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с множественной возрастающей дозой, в котором оценивалась эффективность, фармакокинетика, безопасность и переносимость применения дексмететомидина гидрохлорида у взрослых (65 лет возраста и старше) мужчин и женщин с острой

ажитацией, ассоциированной с деменцией.

[0593] В исследовании была предпринята попытка охарактеризовать безопасный и переносимый диапазон доз, который приводит к успокаивающему эффекту, измеренному с использованием Питтсбургской шкалы оценки ажитации (PAS), путем оценки по меньшей мере 10 субъектов (рандомизация 4:1 в группы введения активного препарата: плацебо) на каждом из трех уровней (таблица 8).

[0594] Пациентами в части В этого исследования были пожилые люди в возрасте 65 лет и старше, которые были наполовину независимыми и могли выполнять многие из своих повседневных дел под минимальным контролем, например, те, которые проживали в домах престарелых. Исследование состояло из периода предварительного скрининга/скрининга, периода лечения и периода последующего наблюдения. Планировалась оценка трех доз 30 мкг, 60 мкг и 90 мкг (когорты 1, когорты 2 и когорты 3, соответственно) с возможностью тестирования различных доз на основе переносимости и безопасности. Этот дизайн был адаптивным, поскольку дозы, выбранные для тестирования, могли отличаться от указанных на основе анализов безопасности. Дозы ниже или выше могли быть выбраны для тестирования и вводиться повторно, до 180 мкг в каждой когорте, и в когорту можно было включить дополнительных субъектов. Пленки с дексмететомидином гидрохлоридом можно было разделить пополам, если это было необходимо для обеспечения половинной дозы. За исключением когорты 1 (30 мкг), каждый последующий уровень был утвержден после анализа безопасности в когорте с предыдущем уровнем дозы. Введение дозы могли быть повторно введены в случае персистирующей или рецидивирующей ажитации, если не было значительного улучшения (1 или 2 балла по шкале CGI-I, как «очень сильное» или «сильное улучшение») и нет очевидных нежелательных явлений. Введение дозы можно было повторять до двух повторных доз (в одной и той же рандомизационной группе Активное вещество:Плацебо) для всех когорт, за исключением дозы 90 мкг, которую можно было повторить только один раз (в общей сложности 180 мкг), если необходимо, через 2 часа после первой дозы, но только после 2-часовой оценки и только в течение 12 часов после первой дозы. Пациентам можно было повторно вводить дозу только в том случае, если они были гемодинамически стабильны, у них

не было гипотензии (диастолическое/систолическое давление должно быть больше 90/60) и не было брадикардии (должно быть больше 60 ударов в минуту). Пациентам также нельзя было повторно вводить дозу, если у них наблюдалось гипотензия в ортостатическом положении (падение САД или ДАД на 20 единиц) или если у них отмечалось НЯ. Это не только определяло индивидуальный ответ на одну дозу, но и определяло, отвечал ли данный субъект на вторую дозу и мог ли отвечать на более высокую дозу, или может быть классифицирован как субъект, не отвечавший на дексмететомидина гидрохлорид, несмотря на воздействие большей общей дозы.

[0595] Периодические обзоры данных о безопасности проводились на постоянной основе для проверки данных всех субъектов, которым было назначено и было введено лекарственное средство, по мере поступления этих данных и результатов анализов. Допускалось увеличение дозы, за исключением случаев, когда проблемы безопасности или переносимости становились очевидными при периодической регулярной проверке безопасности.

[0596] Пациентов, включенных в исследование в исследовательском центре, последовательно распределяли в когорту с наименьшей дозой (включая плацебо), а затем в когорту с возрастающей дозой. Этот адаптивный дизайн с последовательным повышением дозы обеспечивает безопасность субъекта; когорта с самой низкой дозой завершила формирование первой, когорта с более высокой дозой завершила формирование последней. Кроме того, те субъекты, которые оценивались как нуждающиеся во второй дозе для повышения эффективности, имели ранние доказательства безопасности/переносимости более высоких доз, поскольку они эффективно подвергались влиянию доз, которые приближаются к следующей дозовой когорте. Большинство пациентов были включены и оценены в когортах с более низкими дозами до того, как была сформирована когорта с более высокими дозами. Кроме того, если данные о непереносимости получали в результате анализа, объединяющего фармакокинетику, экспозицию и безопасность/переносимость всех субъектов и доз, схему введения можно было изменить или можно было выбрать другую дозу для проверки гипотезы о том, что схема введения (обычно с более низкой) дозой лучше переносилась. Соответствующих критериям пациентов (с любым типом деменции) выявляли в SNIFF, учреждениях охраны психического



здоровья, психиатрических клиниках или службах неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского/психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как недавно поступившими в больницу с острой ажитацией, так и уже находящиеся в стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты оставались в своем лечебном учреждении, пока проходили процедуры скрининга для оценки соответствия требованиям. После подтверждения соответствия критериям субъекты были рандомизированы для получения однократной дозы 30 мкг, 60 мкг или 90 мкг, соответственно, дексмететомидина гидрохлорида или плацебо в виде пленки. В части В этого исследования субъекты были рандомизированы для получения однократной дозы гидрохлорида дексмететомидина 40 мкг или соответствующей пленки плацебо.

[0597] В начале каждого сеанса в рамках исследования пациент вводил одну дозу дексмететомидина гидрохлорида в виде пленки сублингвально, получая, если это возможно, инструкции незаслепленного сотрудника, который не принимал участие в оценке безопасности или эффективности. Пленка препарата оставалась в сублингвальной полости до растворения. Участников также оценивали на наличие местного раздражения вокруг области, куда была помещена пленка. Оценки эффективности и безопасности периодически проводили до и после введения дозы. Дозирование следующей когорты проводилось после завершения набора большинства предыдущих групп, в соответствии с регулярным периодическим обзором безопасности и ФК по мере распределения соответствующих критериям субъектов, дозирования и получения данных.

[0598] Оценка показателей жизненно важных функций и ЭКГ проводилась в моменты времени, указанные в Графике процедур. Участникам было разрешено пить воду по желанию через 15 минут после завершения введения дозы. Оценку безопасности и переносимости осуществляли до утра Дня 3 (день выписки) и повторяли в День 7+2. Курение было разрешено в соответствии с установленным порядком в исследовательском центре. После завершения оценки в момент времени 4 ч, по усмотрению главного исследователя могла быть инициирована неотложная терапия с помощью стандартного лечения, которое могло включать лоразепам 0,5–5 мг перорально/в/м или антипсихотические препараты перорально/в/м.

[0599] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения от нормы результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не вернулось к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не счел отклонение больше не имеющим клинической значимости. Субъекты с клинически значимой инфекцией мочевыводящих путей (UTI), подтвержденной результатами клинических лабораторных тестов, были исключены из исследования.

#### Оценки эффективности

[0600] Анализы эффективности проводились до 24 часов после первой дозы включительно. Влияние дексметомидина гидрохлорида на острую агитацию оценивали по следующим шкалам: Питтсбургская шкала оценки агитации (PAS), PANSS-EC (PEC), CMAI, CGI-тяжесть (CGI-S) в отношении агитации и CGI-улучшение в отношении агитации. Если не наблюдалось значимого улучшения по шкале CGI (балл CGI-I 1 или 2 как «очень сильное» или «сильное улучшение», соответственно) и не возникало очевидных опасений по поводу безопасности, могла быть назначена вторая пленка (с тем же активным веществом по сравнению с плацебо).

#### Оценки безопасности и переносимости

[0601] Проводился мониторинг НЯ, результатов клинических лабораторных исследований, ЭКГ в 12 отведениях, оценки риска падения по шкале Джона Хопкинса, а также показателей жизненно важных функций, и все наблюдаемые и добровольно описанные НЯ были зарегистрированы. Оценки показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ проводились в соответствии с графиком оценок. Любая оценка с клинически значимым (определяемым исследователем) отклонением от нормы показателя жизненно

важных функций, клинического лабораторного теста, результатов физикального осмотра или параметра ЭКГ проводилась повторно до тех пор, пока значение не вернулись к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не счел отклонение не имеющим клинической значимости. Оценки в ортостатическом положении проводились в соответствии с рекомендациями CDC для пожилых людей (например, артериальное давление стоя в течение 1, 3 и 5 минут). Оценки безопасности и переносимости проводили до утра дня 2 и дня 3 и повторяли в день  $7 \pm 2$  дня.

**Таблица 8. Группы и вмешательства**

| Группы  | Вмешательство  |
|---|--|
| <p>Активный препарат сравнения:<br/>Когорта 1: 30 мкг<br/>Когорта 1 состоит из 10 пациентов, из которых 8 пациентов получают пленку 30 мкг, а остальные 2 пациента получают плацебо</p> | <p>Препарат: пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая дексмететомидина гидрохлорид для лечения агитации, ассоциированной с деменцией<br/>Препарат: плацебо в виде пленки для слизистой оболочки полости рта, соответствует пленке с дексмететомидином</p> |
| <p>Активный препарат сравнения:<br/>Когорта 2: 60 мкг<br/>Когорта 2 состоит из 10 пациентов, из которых 8 пациентов получают пленку 60 мкг, а остальные 2 пациента получают плацебо</p> | <p>Препарат: пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая дексмететомидина гидрохлорид для лечения агитации, ассоциированной с деменцией<br/>Препарат: плацебо в виде пленки для слизистой оболочки полости рта, соответствует пленке с дексмететомидином</p> |
| <p>Активный препарат сравнения:<br/>Когорта 3: 90 мкг<br/>Когорта 3 состоит из 10 пациентов, из которых</p>   | <p>Препарат: пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая дексмететомидина гидрохлорид для</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>8<br/>пациентов получают пленку 90 мкг, а<br/>остальные<br/>2 пациента получают плацебо</p>  | <p>лечения ажитации, ассоциированной с<br/>деменцией<br/>Препарат: плацебо в виде пленки для<br/>слизистой оболочки полости рта,<br/>которая соответствует пленке с<br/>дексмететомидином</p>  |
| <p>Активный препарат сравнения: когорта части В<br/>Когорта части В состоит из 46 субъектов,<br/>получавших дозу 40 мкг или плацебо</p> | <p>Препарат: пленка для слизистой<br/>оболочки полости рта, содержащая<br/>дексмететомидина гидрохлорид для<br/>лечения ажитации, ассоциированной с<br/>деменцией<br/>Препарат: плацебо в виде пленки для<br/>слизистой оболочки полости рта,<br/>которая соответствует пленке с<br/>дексмететомидином</p> |

Количество субъектов

[0602] По меньшей мере 30 субъектов (по 10 на когорту) были включены и рандомизированы в 4 исследовательских центрах в США. Пациенты были рандомизированы в каждой когорте доз в группы по 5 человек (соотношение = 4:1 активный препарат:плацебо). Однако не исключено, что по ходу исследования спонсор может расширить количество участков и субъектов в каждой когорте доз (всего до 90 пациентов). Таким образом, в когорту 60 мкг было включено еще 20 пациентов. Эти дополнительные субъекты позволили получить значительно больше данных по безопасности при дозе 60 мкг, но также и больший дисбаланс по сравнению с плацебо (в совокупности по когортам) при первоначальном соотношении рандомизации 4:1 (активный препарат:плацебо). Соответственно, для более информативного сравнения с плацебо, дополнительные 20 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1 активный препарат:плацебо. Таким образом, было достигнуто общее соотношение рандомизации в соответствии с оригинальным дизайном. В части В 46 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения пленки для слизистой оболочки полости рта в дозе дексмететомидина

гидрохлорида 40 мкг или соответствующей пленки плацебо.

[0603] Соответствующие критериям индивидуумы с любой формой деменции, которые в анамнезе имели недавний эпизод ажитации (6 месяцев или менее) или их законный представитель (LAR) подписали информированное согласие до начала любых процедур, связанных с исследованием. После подтверждения соответствия критериям, субъекты в когортах 1, 2 и 3 были рандомизированы для получения либо пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта, либо пленки с плацебо в соотношении 4:1. Дополнительные 20 субъектов, которые должны были войти в когорту 60 мкг, были рандомизированы для получения пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта или плацебо согласно рандомизации 1:1. Субъекты в когорте 3 сначала прошли 1-недельное наблюдение за безопасностью для оценки соответствия критериям, после чего они прошли скрининг и были рандомизированы для получения либо пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта, либо плацебо. Как только у субъектов начинался эпизод ажитации, они подвергались оценке в день 1.

**Таблица 9А. График мероприятий**

|             |                            |          |                               |                        |  |        |                 |
|-------------|----------------------------|----------|-------------------------------|------------------------|--|--------|-----------------|
| Мероприятие | Прескрининг <sup>8,9</sup> | Скрининг | До введения дозы <sup>1</sup> | Оценка лечения, День 1 | День 2, последующее наблюдение (+1 дня)<br>(+1 день) | День 3 | День 7 (+2 дня) |
|-------------|----------------------------|----------|-------------------------------|------------------------|--|--------|-----------------|



|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|
| Показатели<br>жизненно важных<br>функций в покое <sup>2</sup>                           | X | X | X |   |   |   | X | X | X  | X | X | X | X |   |   |
| Показатели<br>жизненно важных<br>функций в<br>ортостатическом<br>положении <sup>2</sup> | X | X | X |   |   |   | X | X | X  | X |   | X | X |   |   |
| Критерии<br>включения/невкл<br>ючения   | X | X | X |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |
| Рандомизация  |   |   | X |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |
| СМАІ  |   | X | X |   |   |   |   |   | X  |   |   |   |   |   | X |
| Введение<br>исследуемого<br>препарата <sup>6</sup>                                      |   |   | X |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |
| PAS   | X | X | X |   |   |   | X | X | X  | X |   | X | X | X | X |
| PEC <sup>12</sup>   | X |   | X |   |   |   | X | X | X  | X |   | X | X | X | X |
| ACES  |   |   | X |   |   |   |   | X | X  | X |   | X |   |   |   |
| CGI-тяжесть<br>ажитации   |   |   | X |   |   |   |   |   | X  |   |   |   | X |   |   |
| CGI-<br>Улучшение/измен<br>ение ажитации  |   |   |   |   |   |   | X | X | X  | X |   | X |   |   |   |
| C-SSRS  | X | X |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   | X |   |   |
| Оценка слизистой<br>оболочки щек<br>(SL) <sup>5</sup>                                   |   |   |   | X | X | X | X |   | X  | X |   |   | X |   |   |
| Взятие образцов<br>для ФК <sup>4</sup>  |   |   |   |   |   |   | X | X | X* | X |   | X | X |   |   |
| Сопутствующая<br>лекарственная<br>терапия   | X | X | X | X | X | X | X | X | X  | X | X | X | X | X | X |
| Нежелательные<br>явления  | X | X | X | X | X | X | X | X | X  | X | X | X | X | X | X |

<sup>1</sup>Оценки перед введением дозы имели окно за 60 минут до первой дозы. Если возможно, оценка по шкале СМАІ перед введением дозы должна быть выполнена в пределах 45 минут до введения дозы, а оценки PAS, PEC и CGI-S должны быть

выполнены в пределах 15 минут до введения дозы. Время всех последующих оценок приведено относительно первой дозы. Все оценки после введения дозы имели окно от -10/+20 минут до 2 часов и от  $\pm 30$  минут до 8 часов. Все оценки эффективности после введения дозы проводили перед любыми другими оценками в каждый момент времени.

<sup>2</sup>Показатели жизненно важных функций в покое (САД, ДАД и ЧСС) измеряли после того, как субъект полежал в течение 5 минут во время прескрининга, скрининга, до введения дозы и через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часов после первой дозы. Трехкратные измерения проводили в случае систолического ВР < 90 мм рт. ст., диастолического ВР < 60 мм рт. ст. или пульса < 60 ударов в минуту. Измерения (САД, ДАД, ЧСС) в ортостатическом положении будут проводиться по истечению 1, 3 и 5 минут после того, как субъект примет вертикальное положение, в соответствии с рекомендациями CDC для пожилых людей), на визитах во время предварительного скрининга, скрининга, перед введением дозы, а также через 30 минут, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после первой дозы. Температуру и частоту дыхания будут регистрировать, если измерение в ортостатическом положении указано в Графике мероприятий, и их не требуется измерять во временных точках измерения показателей жизненно важных функций в состоянии покоя. Показатели жизненно важных функций определяли перед взятием образцов для оценки ФК.

<sup>3</sup>Лабораторные оценки безопасности включали биохимический анализ, гематологию и анализ мочи. Образцов, отобранных для лабораторных анализов в пределах 28 дней до введения дозы, может быть достаточно, за исключением UDS (скрининга мочи на наркотические вещества).

<sup>4</sup>Образцы крови для анализа ФК собирали через 30 минут, 1, 2, 4, 8-10 часов (сбор одного образца между 8 и 10 часами) и через 24 часа после первой дозы. Для субъектов части В дополнительный образец будет собран, если это возможно, между 10 и 12 часами. Образец, который подлежит отбору через 8 часов, может иметь окно 7-9 часов после введения дозы, а следующий образец может иметь окно 10-12 часов после введения дозы. Образец мог быть не взят, если врач указывал в первичной документации о том, что пациент находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца для анализа ФК. Несогласие или отказ от



всех или любых взятий образцов для оценки ФК не было ограничительным и не приводило к досрочному прекращению участия в исследовании (ЕТ). Все отборы образцов для анализа ФК имели окно  $\pm 10$  минут, за исключением отбора в момент времени 24 ч после введения дозы, для которого было окно  $\pm 1$  час. \*Только для субъектов с повторной дозой: образец крови для анализа ФК был взят через 2,5 ч после первой дозы в дополнение к отборам в другие моменты времени.

<sup>5</sup>Осмотр слизистой щеки на предмет местного раздражения и времени растворения лекарственного средства проводилось незаслепленным персоналом через 5, 10, 15, 30 минут, 2 часа, 4 часа и 24 часа после первой дозы.

<sup>6</sup>Все оценки в ходе визитов перед введением дозы и при проведении скрининга должны быть завершены до назначения исследуемого лечения. Согласно клинической оценке исследователя, та же рандомизированная доза или более низкая доза могут быть повторно введены через 2 часа после завершения оценки после введения первой дозы, если имела место стойкая или рецидивирующая агитация, измеряемая по улучшению по шкале CGI-I и при отсутствии проблем безопасности. Введение дозы можно было повторять дважды в течение 12 часов, за исключением когорты с дозой 90 мкг, введение которой можно было повторить только один раз. При необходимости размещение исследуемого препарата в полости рта пациента могло быть выполнено незаслепленным персоналом исследовательского центра. Прием антигипертензивных или других препаратов мог быть отложен в день приема исследуемого препарата по усмотрению главного исследователя.

<sup>7</sup>До введения дозы необходимо было записать ЭКГ в 12 отведениях, но если ее невозможно было оценить, это не являлось отклонением от протокола. ЭКГ, записанные после лечения, должны быть выполнены до оценки фармакокинетики.

<sup>8</sup>Оценки в рамках предварительного скрининга проводились в течение 28 дней до введения первой дозы исследуемого лечения. Если у субъекта не возникал эпизод агитации в течение 28 дней, его считали не прошедшим предварительный скрининг. Однако, по усмотрению исследователя, субъект может пройти повторный скрининг один раз.



|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| функций<br>в<br>ортостати<br>ческом<br>положени<br>и <sup>2</sup> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Регистрац<br>ия<br>падений и<br>обмороко<br>в                     | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Сопутств<br>ующие<br>лекарстве<br>нные<br>препарат<br>ы           | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Нежелате<br>льные<br>явления                                      | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

### Примечания к Графику процедур:

<sup>1</sup>Вечерние оценки проводились по меньшей мере через 8 часов после утренних оценок

<sup>2</sup>Показатели жизненно важных функций в покое (САД, ДАД и ЧСС) измерялись после того, как субъект полежал в течение 5 минут. Трехкратные измерения проводили в случае САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст. или ЧСС < 60 ударов в минуту. Измерения (САД, ДАД, ЧСС) в ортостатическом положении проводили после того, как субъект принял вертикальное положение, а измерения проводились после стояния в течение 1, 3 и 5 минут в соответствии с рекомендациями CDC для пожилых людей).

Диагноз и основные критерии приемлемости

*Критерии включения*

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше.
2. Пациенты, которые соответствовали критериям нейрокогнитивного расстройства или деменции DSM-5, у которых в анамнезе были случаи острой ажитации.
3. Наличие в анамнезе ажитации (например, пинок, укусы, размахивание руками) до такой степени, что она ухудшает социальную активность, требует вмешательства персонала или медицинских действий или ухудшает способность к функциональной деятельности в повседневной жизни.
4. Пациенты, которые соответствовали диагностическому критерию IPA в отношении ажитации.
5. Пациенты, которые были оценены как имеющие клиническую ажитацию перед введением дозы с общим баллом  $\geq 8$  по 4 пунктам (аберрантная вокализация, двигательное возбуждение, агрессивность и сопротивление уходу), включая Питтсбургскую шкалу оценки ажитации (PAS).
6. Пациенты, имевшие  $\geq 2$  балла по меньшей мере по 1 из 4 пунктов по Питтсбургской шкале оценки ажитации (PAS).
7. Пациенты, которые прочитали, поняли и предоставили письменное информированное согласие или, у которых есть законный представитель (LAR).
8. Пациенты с хорошим общим состоянием здоровья до участия в исследовании, что определялось при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном обследовании, ЭКГ в 12 отведениях, биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению главного исследователя.
9. Участники женского пола, если они являются потенциально детородными и ведут активную половую жизнь, и участники мужского пола, если они ведут

половую жизнь с партнером детородного возраста, которые согласились применять приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контроля над рождаемостью на протяжении всего исследования и в течение одной недели после окончания исследования. Медицински приемлемые методы контрацепции, которые могли применять участник и/или его/ее партнер, включают воздержание от половой жизни, противозачаточные таблетки или пластыри, диафрагму со спермицидом, внутриматочную спираль (IUD), презерватив с пеной или спермицидом, вагинальные спермицидные суппозитории, хирургическую стерилизацию и прогестинный имплант или инъекцию. К запрещенным методам относятся: календарный метод, прерванный половой акт, применение только презерватива или только диафрагмы.

#### *Критерии невключения*

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, должны быть исключены. Выявление при скрининге мочи безрецептурных наркотических средств было критерием для исключения субъекта.
2. Необходимо исключить пациентов, получавших лечение бензодиазепинами, другими седативными средствами, снотворными или пероральными или короткодействующими внутримышечными нейролептиками в пределах 4 часов до введения исследуемого препарата.
3. Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами, альфа-адреноблокаторами в течение 8 часов до введения дозы.
4. Отсутствие новых лекарственных препаратов, назначенных за последние 14 дней до скрининга, за исключением безрецептурных препаратов, принимаемых нерегулярно.
5. Пациенты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любой пациент с ответом «да» на пункты 4 или 5 по шкале CSSRS.
6. Необходимо было исключить пациентов с гидроцефалией, судорожным

расстройством или тяжелой травмой головы, субарахноидальным кровотечением, опухолью головного мозга, энцефалопатией, менингитом или очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе, с недавним обширным (немикрососудистым) инсультом, состояние которых можно было расценить с медицинской точки зрения как нестабильное или как в процессе выздоровления. Пациенты с отдаленным анамнезом инсульта могли быть включены независимо от размера/локализации поражения.

Необходимо было исключить пациентов с клинически значимыми синкопальными состояниями или другими синкопальными приступами в анамнезе, ортостатической гипотензией в течение последних двух лет, существующими признаками гиповолемии, ортостатической гипотензией (снижение систолического АД на  $\geq 20$  мм рт. ст. после 1, 3 и 5 минут нахождения в положении стоя или снижение диастолического АД на  $\geq 10$  мм ст., или головокружение, или ощущение дурноты.), брадикардией с исходной (до введения дозы) частотой сердечных сокращений  $< 60$  ударов в минуту или систолическим артериальным давлением  $< 110$  мм рт. ст. или диастолическим АД  $< 70$  мм рт. ст.

**Примечание.** Субъекты в когорте 3, у которых наблюдался более 1 эпизода ОН в один и тот же день в течение 1-недельного периода наблюдения за безопасностью, должны быть исключены.

7. Необходимо было исключить пациентов с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми [прогрессирующая сердечная блокада (атриовентрикулярная блокада второй степени или выше без кардиостимулятора), диагностированный синдром слабости синусового узла], признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми, которые могли иметь клинические последствия для участия пациента в исследовании.
8. Только когорта 3: Пациенты, принимавшие нитраты или бета-блокаторы, были исключены. Любые другие антигипертензивные препараты необходимо

продолжать принимать в ходе исследования.

9. Необходимо исключить пациентов с серьезными или нестабильными или неконтролируемыми заболеваниями. К таким заболеваниям относились существующие печеночные (печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени), почечные, гастроэнтерологические, респираторные, сердечно-сосудистые (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность), эндокринологические или гематологические заболевания.
10. Необходимо было исключить пациентов, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.
11. Необходимо было исключить пациентов, которых исследователь по какой-либо причине счел неподходящими кандидатами для получения дексмететомидина или неспособными применять пленку для слизистой оболочки полости рта с дексмететомидином, например, должны быть исключены пациенты с аллергическими реакциями на дексмететомидин в анамнезе.
12. Пациенты, испытывающие клинически значимую боль, по мнению исследователя.
13. Только когорта 3: пациенты с высоким риском падения, оцененным с помощью оценки риска падения по шкале Джона Хопкинса (общий балл >13) или в течение 1-недельного периода наблюдения за безопасностью, были исключены из дальнейшего участия в исследовании.
14. Беременность
15. Для части В: пациенты с деменцией, ассоциированной с болезнью Паркинсона и/или болезнью с тельцами Леви, если известна этиология деменции.

Методика распределения субъектов по группам лечения

[0604] После подтверждения соответствия критериям субъекты были рандомизированы для получения пленки с дексмететомидином гидрохлоридом или

плацебо. В каждой из трехдозовых когорт, пациенты были рандомизированы на получение пленки с дексмететомидином гидрохлоридом или плацебо в соотношении 4:1. Если в когорту добавлялись дополнительные пациенты (всего приблизительно до 90 пациентов), их рандомизировали в соотношении 4:1 активный препарат: плацебо. Однако после начала набора в когорту с дозой 90 мкг было принято решение не продолжать набор в когорту с дозой 90 мкг, а включить еще 20 субъектов в когорту с дозой 60 мкг. Это позволило бы получить значительно больше данных о безопасности при такой дозе, но также и больший дисбаланс по сравнению с плацебо (в совокупности по когортам) при первоначальном соотношении рандомизации 4:1 (активный препарат:плацебо). Соответственно, для более информативного сравнения с плацебо, дополнительные 20 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1 активный препарат:плацебо. Таким образом, было достигнуто общее соотношение рандомизации в соответствии с оригинальным дизайном. В части В включение дополнительных 46 субъектов оценивало эффективность и безопасность дозы дексмететомидина гидрохлорида 40 мкг или плацебо в соотношении рандомизации 1:1. Рандомизация в исследовании была сгенерирована компьютером.

#### Введение препарата

[0605] Дозирование может быть достигнуто путем разрезания пленки по ширине прямо посередине для получения половинной дозы. Дозировка также может быть достигнута путем введения от 1 до 2 пленок [например, доза 120 мкг может быть разрезана пополам и введена для получения дозы 60 мкг или доза 180 мкг может быть разрезана пополам и введена для получения дозы 90 мкг]. В начале каждого сеанса исследования пациенты были проинструктированы о том, как самостоятельно вводить исследуемый продукт. Если пациент мог принимать препарат самостоятельно, он/она самостоятельно вводили дозу дексмететомидина гидрохлорида или пленку плацебо сублингвально под наблюдением незаслепленного сотрудника, который не принимал участие в оценке безопасности или эффективности. Исследуемый препарат оставался в сублингвальной полости до растворения. Если сублингвальное введение не представлялось возможным, пленку можно было поместить за нижнюю губу. Место размещения пленки должно быть



отмечено в карте субъекта. Незаслепленным персоналом центра было проведено объективное обследование слизистой оболочки щеки и зафиксировано время растворения пленки в соответствии с Таблицей 9А. В части В дозирование было достигнуто путем разрезания пленки 80 мкг по ширине прямо посередине, чтобы получить дозу 40 мкг

#### Процедуры исследования

[0606] Субъекты или их LAR предоставляли письменное информированное согласие и согласие недееспособного пациента, если это применимо, до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии. График процедур, которые должны быть выполнены в ходе исследования, был приведен в Таблице 9А.

[0607] Субъекты из когорты 3, которые принимали участие в 1-недельном периоде наблюдения за безопасностью, придерживались оценок, представленных в таблице 9В. Для части В 3 дополнительных пункта PANSS были заполнены во время выполнения оценки по PEC, включая различные моменты времени на протяжении всего исследования.

#### Оценки в рамках исследования

##### *Эффективность*

[0608] Эффект исследуемого препарата оценивали с помощью нескольких валидированных инструментов, как указано ниже.

[0609] PANSS-Компонент возбуждения (PEC)

[0610] Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)

[0611] Опросник Коэн-Мансфилд для оценки ажитации (CMAI):

[0612] Проводилась оценка влияния препарата на частоту возникновения острой ажитации с помощью шкалы CMAI. CMAI представляет собой рейтинговый опросник, состоящий из 29 вариантов поведения, каждый из которых оценивается по 7-балльной шкале частоты. Возможно, что все 29 вариантов поведения не были релевантными для конкретного пациента. На протяжении всего исследования оценивалось только поведение, проявляемое субъектом на исходном уровне, в результате чего получают модифицированную оценку CMAI. Поведение, которое

имело место непосредственно перед введением дозы, оценивалось во все моменты времени после введения дозы. В каждый момент непосредственно перед введением дозы оценивающий специалист отмечал элементы (поведения), которые не проявлялись до введения дозы и не появились после последней оценки по шкале CMAI. В случае их появления, эти элементы должны быть включены в рейтинги.

**[0613]** Питтсбургская шкала оценки ажитации (PAS):

**[0614]** Питтсбургская шкала оценки ажитации (PAS) представляет собой инструмент, основанный на прямых наблюдениях за пациентом и разработанный для контроля тяжести ажитации, ассоциированной с деменцией. У пациента наблюдаются четыре группы поведения (по шкале от 0 до 4): аберрантная вокализация, моторное возбуждение, агрессивность, сопротивление уходу.

**[0615]** CGI-S и CGI-I для ажитации:

**[0616]** Шкалы CGI-I и CGI-S были сфокусированы на тяжести ажитации, а не на тяжести общего состояния деменции.

**[0617]** Общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S) оценивается на основе тяжести ажитации при скрининге и перед введением дозы (непосредственно перед началом дозирования). Тяжесть ажитации оценивали по следующей шкале:

0 = Не оценено

1 = Нормальное состояние, полное отсутствие симптомов

2 = Минимальная симптоматика: немногочисленные или слабовыраженные симптомы, незначительное нарушение функционирование пациента

3 = Легкая симптоматика: низкий уровень симптомов, незначительное нарушение социального функционирования

4 = Умеренная симптоматика: некоторые выраженные симптомы, некоторые нарушения функционирования

5 = Ярко выраженная симптоматика, т.е. значимые симптомы с очень существенным нарушением функционирования организма

6 = Тяжелая симптоматика: очень выраженные симптомы, которые препятствуют пациентам общаться с другими

7 = Среди субъектов с наиболее тяжелой симптоматикой, т.е. с крайне тяжелыми симптомами - пациент недееспособен или очень опасен для

себя или окружающих, требует особого ухода и наблюдения

[0618] Влияние препарата на агитацию оценивалось по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) после введения дозы и в сравнении с агитацией до введения дозы на исходном уровне. Баллы по шкале CGI-I варьируются от 1 до 7:

- 0=не оценено (отсутствует),
- 1=очень сильное улучшение,
- 2=сильное улучшение,
- 3=минимальное улучшение,
- 4=без изменений,
- 5=минимальное ухудшение,
- 6=сильное ухудшение,
- 7=очень сильное ухудшение

#### Клинический диагноз и описание деменции

[0619] Подтип деменции определяли и регистрировали на основе клинической неврологической и психиатрической оценки, включая обзор всей доступной медицинской информации, медицинских записей, документации предыдущих оценок, беседу с семьей/опекуном, записи, лабораторные, генетические или другие биомаркеры, а также результаты нейровизуализации (при их наличии). Следующие шкалы охарактеризовывали деменцию субъекта (большое нейрокогнитивное расстройство DSM-5) с точки зрения когнитивных и функциональных нарушений:

[0620] Шкала MMSE

[0621] Краткая шкала оценки психического статуса Фольштейна (MMSE) представляет собой инструмент, с помощью которого проводят оценку когнитивных способностей пожилого человека. Домены, измеряемые посредством MMSE, включают ориентацию во времени и месте, запоминание, внимание и счет, воспроизведение в памяти, называние, повторение, понимание, чтение, письмо и рисование. Общее количество баллов по этому тесту составляет 30. Любой балл от 24 или выше (из 30) указывает на нормальные когнитивные функции. Ниже этого значения баллы могут указывать на тяжелые ( $\leq 9$  баллов), умеренные (10–18 баллов) или легкие (19–23 балла) когнитивные нарушения.

[0622] Балл по CDR®

[0623] CDR® (Исследовательский центр болезни Альцгеймера, Вашингтонский университет, Сент-Луис) представляет собой 5-балльную шкалу, используемую для характеристики шести доменов когнитивных и функциональных характеристик, применимых к болезни Альцгеймера и связанным с ней деменциям: память, ориентация, суждение и решение проблем, общественные дела, дом и хобби, уход за собой. Балл 0 означает отсутствие когнитивных нарушений, а остальные четыре балла относятся к различным стадиям деменции, при этом:

CDR-0 = норма

CDR-0,5 = очень легкая деменция

CDR-1 = легкая деменция

CDR-2 = умеренная деменция

CDR-3 = тяжелая деменция.

#### Безопасность

[0624] Безопасность оценивалась во время исследования путем мониторинга и регистрации нежелательных явлений, результатов клинических лабораторных анализов (гематология, биохимия и анализ мочи), измерений основных показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, измеряемая как пульс, частота дыхания и температура), ЭКГ и результаты физикального осмотра.

[0625] Нежелательные явления (НЯ) характеризовали по типу, тяжести, серьезности и связи с лечением. Нежелательные явления кодировались по предпочтительному термину и классу системы органов с применением MedDRA версии 20.0.

#### Фармакокинетика

[0626] Образцы крови (4 мл) были собраны через 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы в соответствии с Графиком процедур (Таблица 9 А).

[0627] Для каждого субъекта во время исследования было собрано до 6 образцов крови (24 мл крови) для анализа ФК. Кроме того, около 15 мл крови было собрано при скрининге, около 15 мл крови было собрано в День 3 «Выписка» и около 15 мл крови было собрано в День 7 (+2) для клинических лабораторных исследований.

Ожидается, что общий объем крови, собранной во время исследования, составил около 69 мл.

[0628] Только для субъектов, получивших повторную дозу: дополнительный образец крови для анализа ФК (4 мл) был собран через 2,5 часа после первой дозы в дополнение к другим моментам времени, всего около 73 мл. Все взятия образцов для анализа ФК осуществлялись только после того, как были проведены все другие оценки в этот момент времени.

#### Фармакокинетические анализы

[0629] Все фармакокинетические параметры были рассчитаны с применением некомпартментного анализа с помощью программного обеспечения WinNonlin. Фактическое время отбора образцов учитывалось во всех фармакокинетических анализах. Время согласно протоколу учитывалось для расчета средних концентраций в плазме для графического отображения. При необходимости могут выполняться другие ФК анализы.

#### Результаты

[0630] Промежуточные данные. Промежуточные данные об эффективности приведены в таблице 9С. Группы были разделены следующим образом.

[0631] Группы: субъекты в 3 группах дозирования (первоначально соотношение 4:1, затем 1:1 в более поздних когортах)

30 мкг [2 группы дозирования (n=20)]

60 мкг [3 группы дозирования (n=30)]

90 мкг [введено 4 субъектам]

**Таблица 9С. Демографические данные и характеристики на исходном уровне**

| Параметры              | 30 мкг (N = 16) | 60 мкг (N = 20) | Плацебо (N = 14) | Всего* (N = 54) |
|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Средний возраст (СО)   | 75,8 (8,0)      | 77,8 (6,4)      | 75,9 (8,9)       | 76,0 (7,8)      |
| Женщины (%)            | 5 (31,3)        | 10 (50,0)       | 8 (57,1)         | 23 (42,6)       |
| Раса (% белых/небелых) | 81,3/18,8       | 70,0/30,0       | 92,9/7,1         | 75,9/24,1       |
| ИМТ                    | 27,5 (5,7)      | 23,6 (3,8)      | 25,1 (7,0)       | 25,4 (5,4)      |
| <b>ДИАГНОЗ (n %)</b>   |                 |                 |                  |                 |

|                             |            |            |            |           |
|-----------------------------|------------|------------|------------|-----------|
| AD                          | 14 (87,5)  | 17 (85,0)  | 13 (92,9)  | 47 (87,0) |
| FTD                         | 1(6,3)     | 1 (5)      | 0          | 2 (3,7)   |
| Сосудистое заболевание      | 1(6,3)     | 2 (10)     | 0          | 4 (7,4)   |
| Неизвестно                  | 0          | 0          | 1 (7,1)    | 1 (1,9)   |
| PEC на исходном уровне (CO) | 18,3 (1,5) | 16,6 (3,5) | 16,6 (2,7) |           |
| PAS                         | 8,9 (0,9)  | 9,1 (1,3)  | 8,7 (0,9)  |           |

[0632] Образцы плазмы собирали через 0,5, 1, 2 (2,5 у субъектов с повторной дозой), 4 и 8 часов.

[0633] Образцы анализировали на содержание дексмететомидина и собирали следующие образцы:

Когорты 30 мкг: 20 субъектов получили дозы:

4 плацебо

8 субъектов с несколькими образцами и/или без образца через 8 часов  
(AUC<sub>0-8</sub> не было рассчитано)

1 субъект получил повторную дозу (был исключен)

7 субъектов с полными данными

Когорта 60 мкг: 19 получили дозы:

11 плацебо

11 субъектов с несколькими образцами и/или без образца через 8 часов  
(AUC<sub>0-8</sub> не было рассчитано)

1 субъект с несогласованными данными

7 субъектов с полными данными

Когорты 90 мкг: 4 субъекта получили дозы

2 субъекта с несколькими образцами и/или без образца через 8 часов  
(AUC<sub>0-8</sub> было рассчитано)

2 субъекта с достаточным количеством образцов

**Таблица 9D.** Фармакокинетические параметры после введения пленки с дексмететомидином пациентам с деменцией

| Доза | C <sub>max</sub> (нг/л) | C <sub>max</sub> /доза | AUC <sub>0-8</sub> (ч*нг/л) | AUC <sub>0-8</sub> /доза |
|------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|

|  |   |      |                                       |       |
|--|---|------|---------------------------------------|-------|
| 30 мкг<br>(n=10 C <sub>max</sub> ; =7 AUC) | 85,25 [+/- 17,34]<br>{57,31 – 114,53}   | 2,84 | 425,2 [+/- 105,8]<br>{271,2 – 569,4}  | 14,17 |
| 60 мкг<br>(n=9/7)                          | 176,99 [+/- 52,07]<br>{126,36 – 298,98} | 2,95 | 977,1 [+/- 295,0]<br>{608,6 – 1307,4} | 16,28 |

**Таблица 9Е.** Сравнение фармакокинетических параметров после введения пленки с дексмететомидом пациентам с деменцией (пример -3) и пациентам с шизофренией

| Доза  | Исследование деменции - Пример 3 | Исследование шизофрении - Исследование NCT04268303 (SERENITY 1) | Исследование деменции - Пример 3 | Исследование шизофрении - Исследование NCT04268303 (SERENITY 1) |
|---|----------------------------------|---|----------------------------------|---|
|   | C <sub>max</sub> /доза           |   | AUC <sub>0-8</sub> /доза         |   |
| 20 мкг<br>(шизофрения - n=8)                      |                                  | 2,03  |                                  | 9,74  |
| 30 мкг<br>(n= 10 C <sub>max</sub> ; = AUC)        | 2,84                             |   | 14,17                            |   |
| 60 мкг<br>(Шизофрения: n=18)<br>(Деменция: n=9/7) | 2,95                             | 2,33  | 16,28                            | 9,54  |
| 80 мкг<br>(Шизофрения: n=18)                      |                                  | 2,09  |                                  | 9,89  |

**Таблица 9F.** Моделируемое сравнение фармакокинетики: пациенты с деменцией и шизофренией (NCT04268303 (SERENITY 1) / пациенты с биполярным расстройством (NCT04276883 (SERENITY II))

| Доза<br>(мкг) | Пациенты с деменцией |                       | Пациенты с шизофренией / биполярным расстройством |                       | Пациенты с деменцией |                           | Пациенты с шизофренией / биполярным расстройством |                           |
|---------------|----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|---------------------------|---|---------------------------|
|               | $C_{max}$            | $C_{max}/\text{доза}$ | $C_{max}$   | $C_{max}/\text{доза}$ | $AUC_{0-inf}$        | $AUC_{0-inf}/\text{доза}$ | $AUC_{0-inf}$                                     | $AUC_{0-inf}/\text{доза}$ |
| 30            | 81,2                 | 2,71                  |   |                       | 738                  | 24,6                      |   |                           |
| 40            | 108                  | 2,70                  |   |                       | 985                  | 24,6                      |   |                           |
| 60            | 162                  | 2,70                  |   |                       | 1480                 | 24,7                      |   |                           |
| 120           |                      |                       | 291   | 2,43                  |                      |                           | 1700  | 14,2                      |
| 180           |                      |                       | 436   | 2,42                  |                      |                           | 2540  | 14,1                      |

[0634] Сводные данные по ФК. Таблица 9E показывает, что более высокие уровни экспозиции наблюдаются у пожилых пациентов с деменцией, что может обеспечить эффективность при более низких дозах. Дексмететомидин обладает широким потенциалом в лечении всего спектра ажитации у пациентов с деменцией. Таблица 9F показывает, что наблюдаемые данные согласуются со смоделированными данными и более низким клиренсом у пожилых субъектов, смоделированные экспозиции выше у пожилых пациентов с деменцией, чем у пациентов с шизофренией.

#### Данные по эффективности

Дополнительные промежуточные данные по эффективности пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в дозах 30 мкг и 60 мкг можно получить при измерении следующих параметров.

Снижение балла по шкале PEC - снижение балла PEC (см. фиг. 1 и таблицу 9G).

Снижение балла по шкале PAS (см. фиг. 2 и таблицу 9H).

Снижение балла по шкале Mod-CMAI (см. фиг. 3 и таблицу 9I),

Улучшение по шкале CGI-I - см. фиг. 4, и

Улучшение балла по шкале ACES — см. фиг. 5.

Эти данные показывают, что пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в обеих дозах 30 мкг и 60 мкг являются чрезвычайно эффективными при



лечении ажитации, ассоциированной с деменцией, у пожилых пациентов.

**Таблица 9G.** Статистически значимое снижение баллов по шкале PEC у пациентов с деменцией через 2 часа после введения пленки с дексмететомидином:

| Общий балл по шкале PEC   | Плацебо (N = 14) | 30 мкг (N = 16) | 60 мкг (N = 20) |
|---|------------------|-----------------|-----------------|
| Изменение по сравнению с исходным уровнем (LS среднее значение) | -2,5             | -5,7            | -7,1 **         |
| Ответ °   | 0%               | 31%             | 70% **          |

PANSS-Компонент возбуждения (PEC) представляет собой шкалу, состоящую из 5 пунктов: возбуждение, враждебность, напряжение, отказ от сотрудничества, ослабление контроля импульсивности, оценка от 1-отсутствует до 7-крайне выраженный, анализ ИТТ, метод наименьших квадратов ± СОС

[0635] Доля пациентов, достигших  $\geq 40\%$  снижения PEC

**Таблица 9H.** Значительное снижение баллов согласно оценке ажитации, подтвержденное по шкале PAS, у пациентов с деменцией через 2 часа после введения пленки с дексмететомидином:

| Общий балл по шкале PAS   | Плацебо (N = 14) | 30 мкг (N = 16) | 60 мкг (N = 20) |
|---|------------------|-----------------|-----------------|
| Исходный уровень  | 8,7              | 8,9             | 9,1             |
| Изменение по сравнению с исходным уровнем (LS среднее значение) | -2,2             | -4,1            | -5,9 ****       |

Питтсбургская шкала ажитации (PAS) измеряет 4 группы поведения: аберрантная вокализация, двигательное возбуждение, агрессивность и сопротивление уходу, оцениваемые от 0 — отсутствие ажитации до 4 — высшая форма ажитации.

Анализ ИТТ, метод наименьших квадратов  $\pm$  СОС

**Таблица 9I.** Снижение баллов согласно оценке ажитации, подтвержденное по модифицированной шкале CMAI, у пациентов с деменцией через 2 часа после введения пленки с дексмететомидином:

| Общий балл по шкале Mod-CMAI                                   | Плацебо (N = 14) | 30 мкг (N = 16) | 60 мкг (N = 20) |
|--|------------------|-----------------|-----------------|
| Исходный уровень   | 45,7             | 54,2            | 53,2            |
| Изменение по сравнению с исходным уровнем(LS среднее значение) | -2,9             | -8,2            | -14,0 ****      |

Модифицированная шкала оценки ажитация Коэн-Мэнсфилд (Mod-CMAI) представляет собой опросник, состоящий из 29 видов поведения, каждое из которых оценивается по 7-балльной шкале частоты: от 1 — никогда до 7 — несколько раз в час. На протяжении всего исследования оценивалось только поведение, проявляемое субъектом на исходном уровне.

Анализ ИТТ, метод наименьших квадратов  $\pm$  СОС

**Таблица 9J.** Пленка с дексмететомидином хорошо переносилась без тяжелых или серьезных нежелательных явлений.

| Параметры   |                   | 30 мкг (N=16) | 60 мкг (N=20) | Плацебо (N=14) |
|-------------|-------------------|---------------|---------------|----------------|
| Сонливость* | Легкие            | 9 (56,3%)     | 11 (55,0%)    | 0              |
|             | Умеренной степени | 0 (0%)        | 1 (5,0%)      | 0              |
| Гипотензия  | Легкие            | 0 (0%)        | 1 (5,0%)      | 0              |

|                            |                   |          |          |   |
|----------------------------|-------------------|----------|----------|---|
|                            | Умеренной степени | 0 (0%)   | 1 (5,0%) | 0 |
| Ортостатическая гипотензия | Легкие            | 0 (0%)   | 1 (5,0%) | 0 |
|                            | Умеренной степени | 1 (6,3%) | 0        | 0 |
| Головокружение             | Легкие            | 1 (6,3%) | 1 (5,0%) | 0 |
|                            | Умеренной степени | 0 (0%)   | 0 (0%)   | 0 |
| Брадикардия                |                   | 0        | 1 (5,0%) | 0 |
| Сухость во рту             |                   | 0        | 1 (5,0%) | 0 |
| Тошнота                    |                   | 0        | 1 (5,0%) | 0 |
| Головная боль              |                   | 0        | 1 (5,0%) | 0 |

- дословно; сонливость или чувство сонливости

#### Сводные промежуточные данные

[0636] Было обнаружено, что пленка для слизистой оболочки полости рта с дексметомидином безопасна для пациентов с деменцией и хорошо переносится пожилыми пациентами в испытанных дозах без тяжелых или серьезных побочных эффектов и случаев обмороков и падений. Статистически значимое снижение ажитации, достигнутое через 2 часа после введения дозы для когорт применения как дозы 30 мг, так и дозы 60 мкг, измеренное по шкалам PEC, PAS и Mod-CMAI, со следующими данными:

- Численное разделение уже через 30 минут в баллах по шкале PEC со статистически значимым снижением по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемым через 60 минут в баллах по шкалам PEC и PAS.
- Продолжительность ответа составляла 8 часов после лечения дозой 60 мкг.
- Все исследовательские конечные точки продемонстрировали статистически значимое снижение ажитации по сравнению с исходным уровнем при дозе 60 мкг.
- Данные CGI-I продемонстрировали статистически значимое улучшение

ажитации по сравнению с исходным уровнем при дозе 30 мкг.

**Пример 4. Расширение популяционного фармакокинетического анализа и анализа взаимосвязи экспозиция-ответ для состава дексмететомидина гидрохлорида в виде пленки для слизистой оболочке рта у пациентов с деменцией.**

#### Цели

[0637] Основные цели анализа заключались в том, чтобы охарактеризовать популяционную PKPD пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта после однократного и многократного (2 повторных доз) дозирования у пожилых пациентов с деменцией и изучить влияние характеристик пациентов на вариабельность соответствующих ФК-параметров и взаимосвязь экспозиция-ответ (ERR).

[0638] Это было достигнуто за счет следующих подцелей:

- (i). Расширение существующей модели PopPK за счет включения данных недавнего исследования фазы 1b/2 с участием пожилых пациентов с деменцией.
- (ii). Оценка влияния возраста и различных типов заболеваний на фармакокинетику (ФК) пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта
- (iii). Расширение и адаптация существующих популяционных моделей PKPD для описания эффективности и возникновения нежелательных явлений в зависимости от прогнозируемого экспозиции пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта у пациентов с деменцией.
- (iv). Оценка предполагаемой схемы дозирования пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта у пациентов с деменцией с использованием моделирования

[0639] Этот анализ представляет собой расширение ранее разработанной модели PKPD для включения данных плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 1b/2, в которое были включены не менее 50 пожилых пациентов, страдающих деменцией. Была оценена взаимосвязь между экспозицией пленки

дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта и конечными точками эффективности и безопасности у пожилых людей с ажитацией, страдающих деменцией.

[0640] Структура моделирования эффективности, которая включала PEC и ACES, была адаптирована и расширена за счет включения дополнительных конечных точек, Питтсбургской шкалы ажитации (PAS) и модифицированного опросника Козн-Мэнсфилд для оценки ажитации (m-CMAI). Кроме того, с помощью логистической регрессии была смоделирована конечная точка безопасности, сонливость. Затем модель использовали для имитации ожидаемой реакции безопасности и эффективности при различных схемах дозирования способом, аналогичным тому, который был применен ранее.

#### Данные

[0641] Дексмететомидина гидрохлорид вводили в виде тонкой пленки для сублингвального (SL) введения в дозах 30, 60 или 90 мкг. Данные 39 пациентов были включены в ранее созданный набор данных анализа PopPK. Один субъект в группе приема доз 30 и 60 мкг получил повторную дозу через 2 часа после первой дозы на основании ограниченной эффективности, определяемой как снижение балла по шкале PEC менее чем на 40%.

#### Способы

[0642] Существующая ФК модель была адаптирована к комбинированному набору данных с особым акцентом на различия параметров ФК у пожилых пациентов и пациентов, страдающих деменцией. Затем расширенная модель использовалась для получения оценок экспозиции для использования при разработке моделей эффективности и безопасности, для которых были разработаны отдельные модели PKPD. Эффективность была количественно оценена с использованием интегрированного анализа отношения экспозиция-реакция (ERR) между ФК дексмететомидина для сублингвального применения и двумя шкалами оценки возбуждения/ажитации, PEC и PAS. Кроме того, аналогичная, но отдельная модель была разработана для третьей конечной точки возбуждения/ажитации, m-CMAI. Характеристика профиля безопасности

пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта включала логистический регрессионный анализ частоты возникновения сонливости, а также расширение продольной модели ERR между пленкой дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта и конечными точками безопасности систолическим артериальным давлением (САД), диастолическим артериальным давлением (ДАД) и ЧСС, разработанной ранее.

#### Разработка модели, диагностика и квалификация

[0643] Во время разработки модели уровень значимости был  $P < 0,01$  для эффекта, который должен быть включен в разработку структурной модели и предварительное включение ковариат. Для сохранения ковариатного отношения во время обратной элиминации использовали  $P < 0,001$ . Стабильность модели оценивалась на протяжении всей разработки модели и особенно для базовой модели перед исследованием ковариации.

[0644] Разработка модели проводилась с использованием метода выборки по важности с помощью режима апостериорной оценки (IMP-MAP). Диагностические графики наблюдаемых данных по сравнению с прогнозом для популяции (PRED) и индивидуальным прогнозом (IPRED) были проверены на адекватность. Графики условных взвешенных остатков (CWRES) в зависимости от PRED и времени (время после последней дозы, а также время после первой дозы) были проверены на наличие систематического несоответствия и для подтверждения отсутствия систематической ошибки в распределениях ошибок.

#### ФК-моделирование

[0645] Для целевой популяции были смоделированы ФК и ERR пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта. Были смоделированы следующие схемы дозирования: разовые дозы 30, 40, 60 и 90 мкг; схема многократного дозирования: 30 мкг, затем 60 мкг через 2 часа и 30 мкг, а затем 60 мкг через 6 часов. Набор данных моделирования был создан для моделирования у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет). Набор данных включал 1000

субъектов, состоящих из 500 мужчин и 500 женщин, чтобы обеспечить репрезентативное распределение массы тела (МТ) в этом возрастном диапазоне. Характеристики уровня пациента, такие как возраст, были смоделированы на основе наблюдаемого ковариатного распределения в наборе данных рорРК.

[0646] Экспозицию и ERR для конечных точек безопасности и эффективности моделировали каждые 0,05 часа и через 0,0833, 0,166, 0,25, 0,333, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 и 24 часа после введения первой дозы пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта.

#### Разработка модели эффективности

[0647] Разработка модели PEC выполнялась поэтапно, начиная с разработки модели для описания данных плацебо. На втором этапе были добавлены данные из групп активного лечения. Последующие этапы разработки модели эффективности включали оптимизацию взаимосвязи экспозиция-реакция, структуры изменчивости и оценки ковариатного эффекта. Как только была доступна удовлетворительная модель РКPD, описывающая совокупность данных ответа по шкале PEC, данные ответа по шкалам PAS и m-CMAI были добавлены для оценки взаимосвязи между обеими шкалами в совместном подходе. Влияние ковариат, зависящих от пациента и исследования, на параметры модели РКPD оценивалось графически на протяжении всей разработки модели.

#### Моделирование

[0648] Моделирование ERR для пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта с использованием окончательных моделей было выполнено для исследования ряда предполагаемых схем дозирования. Фазы 3 на эффективность и безопасность пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта.

[0649] Были исследованы следующие схемы дозирования:

- Однократная сублингвальная доза 30 мкг пленки

- дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта
- Однократная сублингвальная доза 40 мкг пленки дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта
  - Однократная сублингвальная доза 60 мкг пленки дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта
  - Однократная сублингвальная доза 30 мкг с последующей сублингвальной дозой 60 мкг через 2 часа после начальной дозы.
  - Однократная сублингвальная доза 30 мкг с последующей сублингвальной дозой 60 мкг через 6 часов после начальной дозы.

[0650] Результаты моделирования эффективности включали полные профили PEC, PAS и m-CMAI в зависимости от времени, смоделированные с дельта-временем 0,05 часа, и полученные показатели, такие как % субъектов, у которых наблюдался ответ, основанные на снижении исходного показателя PEC более чем на 40 %. 90% доверительные интервалы были получены путем моделирования 1000 индивидуумов на схему лечения с использованием оцененного PIV (матрицы дисперсии-ковариации).

Диагностика и квалификация модели:

[0651] Окончательная модель popPK, модели PEC и PAS ERR продемонстрировали хорошее соответствие между прогнозируемыми и наблюдаемыми данными. В целом, CWRES случайным образом разбросаны по диапазону прогнозируемой концентрации и по времени. Нормальный график квантиль-квантиль и график плотности CWRES показали, что остатки нормально распределены со средним значением и дисперсией приблизительно ноль и один, соответственно.

Результаты

[0652] Сводные статистические данные окончательных оценок параметров ФК, полученных с помощью апостериорной модели для первого случая и при лечении однократной дозой (без повторной дозы) у пожилых пациентов с деменцией представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Сводные данные по фармакокинетическим показателям, полученным с



помощью модели (апостериорной), при лечении однократной дозой у пожилых пациентов с деменцией

| Доза                                 | 30 мкг           | 60 мкг           | 90 мкг           | Все              |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                      | (N=16)           | (N=19)           | (N=4)            | (N=39)           |
| <b>Fab %</b>                         |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 47,2 (9,6)       | 45,0 (16)        | 42,7 (14)        | 45,7 (13)        |
| Медиана (диапазон)                   | 49,5 (28,5-65,4) | 46,8 (11,9-69,9) | 42,9 (25,5-59,6) | 46,8 (11,9-69,9) |
| <b>CL (л/ч)</b>                      |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 21,5 (5,3)       | 19,6 (5,3)       | 25,9 (7,5)       | 21,0 (5,7)       |
| Медиана (диапазон)                   | 20,0 (15,3-32,3) | 19,2 (6,68-30,0) | 23,5 (19,9-36,8) | 19,9 (6,68-36,8) |
| <b>V1 (л)</b>                        |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 94,2 (9,6)       | 96,0 (8,6)       | 99,0 (11)        | 95,6 (9,2)       |
| Медиана (диапазон)                   | 93,4 (79,7-112)  | 96,3 (79,3-113)  | 103 (83,2-108)   | 96,3 (79,3-113)  |
| <b>V2 (л)</b>                        |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 37,8 (4,5)       | 39,0 (6,1)       | 36,8 (3,6)       | 38,3 (5,3)       |
| Медиана (диапазон)                   | 36,9 (32,4-49,2) | 37,9 (31,6-49,6) | 35,9 (33,7-41,7) | 36,9 (31,6-49,6) |
| <b>T<sub>1/2</sub> выведения (ч)</b> |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 4,63 (1,1)       | 5,44 (2,3)       | 3,93 (0,92)      | 4,95 (1,9)       |
| Медиана (диапазон)                   | 4,69 (2,82-6,67) | 4,90 (3,48-14,2) | 3,81 (2,94-5,17) | 4,69 (2,82-14,2) |
| <b>V<sub>z</sub> (л)</b>             |                  |                  |                  |                  |
| Среднее значение (CO)                | 136 (8,8)        | 139 (11)         | 141 (15)         | 138 (10)         |
| Медиана                              | 137 (121-149)    | 137 (123-161)    | 143 (121-156)    | 137 (121-161)    |

|                                       |                     |                         |                         |   |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| (диапазон)                            |                     |                         |                         |   |
| <b>C<sub>max</sub> (нг/л)</b>         |                     |                         |                         |   |
| Среднее значение (CO)                 | 90,6 (44)           | 165(70)                 | 208 (99)                | - |
| Медиана (диапазон)                    | 81,6 (43,3-237)     | 165 (34,8-276)          | 191 (107-344)           | - |
| <b>T<sub>max</sub> (ч)</b>            |                     |                         |                         |   |
| Среднее значение (CO)                 | 1,92 (0,74)         | 1,80 (0,47)             | 1,58 (0,53)             | - |
| Медиана (диапазон)                    | 1,80 (1,12-4,03)    | 1,71 (1,15-2,89)        | 1,43 (1,15-2,28)        | - |
| <b>AUC<sub>0-last</sub> (ч*нг/мл)</b> |                     |                         |                         |   |
| Среднее значение (CO)                 | 381 (3,0e+02)       | 853 (9,9e+02)           | 674 (7,9e+02)           | - |
| Медиана (диапазон)                    | 330 (38,1-1,34e+03) | 662 (49,4-4,24e+03)     | 375 (108-1,84e+03)      | - |
| <b>AUC<sub>0-inf</sub> (ч*нг/мл)</b>  |                     |                         |                         |   |
| Среднее значение (CO)                 | 709 (2,7e+02)       | 1,65e+03 (1,3e+03)      | 1,63e+03 (7,6e+02)      | - |
| Медиана (диапазон)                    | 682 (352-1,21e+03)  | 1,45e+03 (286-6,29e+03) | 1,75e+03 (624-2,42e+03) | - |

[0653] Результаты моделирования для различных конечных точек эффективности и безопасности и сценариев лечения обсуждаются ниже.

*Продольные профили ФК-PEC-PAS-CMAI*

[0654] Обобщенная статистика соответствующих C<sub>max</sub> и экспозиции представлена в таблице 11. На фигурах 10-15 показаны смоделированные продольные профили для показателя PEC, изменения PEC по сравнению с исходным уровнем, показателя PAS, изменения PAS по сравнению с исходным уровнем и показателя m-CMAI и изменения m-CMAI по сравнению с исходным уровнем для различных схем.

Таблица 11. Сводная статистика моделирования ФК SL

| Схема                           | Медиана<br>C <sub>max</sub><br>(нг/л) | 5-й, -95-й<br>процентиль | Медиана<br>AUC <sub>0-24h</sub><br>(нг*ч/л) | 5й-95й<br>%   | Медиана<br>AUC <sub>0-Inf</sub><br>(нг*ч/л) | 5-й, -95-й<br>процентиль |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|---------------|---|--------------------------|
| 30 мкг                          | 81,3                                  | 36 - 147                 | 676   | 267 -<br>1400 | 714   | 271 - 1660               |
| 40 мкг                          | 108,0                                 | 49 - 196                 | 901   | 355 -<br>1860 | 952   | 361 - 2210               |
| 60 мкг                          | 163,0                                 | 73 - 294                 | 1350  | 533 -<br>2790 | 1430  | 541 - 3320               |
| 90 мкг                          | 244,0                                 | 109 - 441                | 2030  | 800 -<br>4190 | 2140  | 812 - 4970               |
| 30 мкг +<br>60 мкг через 2<br>ч | 228,0                                 | 103 - 410                | 2010  | 797 -<br>4130 | 2140  | 812 - 4970               |
| 30 мкг +<br>60 мкг через 6<br>ч | 198,0                                 | 90 - 359                 | 1950  | 790 -<br>3930 | 2140  | 812 - 4970               |

[0655] Сводную статистику смоделированных эффектов на PEC и PAS у пожилых пациентов с деменцией можно найти в таблице 12.

**Таблица 12.** Симулированный 2-часовой ответ эффективности [медиана (5-й 95-й %)] — пожилые пациенты с деменцией

| Доза    | Концентрация<br>(нг/л) | PEC                      | CFB<br>PEC                   | CFB<br>PEC<br>(%)           | PAS                      | CFB<br>PAS                   | CFB<br>PAS<br>(%)           |
|---------|------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| плацебо | 0 (0 - 0)              | 13,2<br>(6,18 -<br>18,2) | -3,52 (-<br>10,7 -<br>0,991) | -20,4 (-<br>63,4 -<br>6,05) | 6,13<br>(1,22 -<br>8,71) | -2,38 (-<br>7,17 -<br>0,703) | -27,4 (-<br>86,6 -<br>8,07) |
| 30 мкг  | 77,9 (33,6 - 142)      | 12,5<br>(4,95 -          | -4,39 (-<br>12,7 -           | -25,1 (-<br>68,7 -          | 5,57<br>(0,384 -         | -2,95 (-<br>7,89 -           | -34,6 (-<br>95,4 -          |

|                                 |                   |                          |                               |                               |                           |                                |                               |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                                 |                   | 17,6)                    | 1,13)                         | 7,03)                         | 8,6)                      | 0,818)                         | 9,38)                         |
| 40 мкг                          | 104 (44,8 - 189)  | 11,8<br>(4,78 -<br>17,4) | -4,97 (-<br>13,4 - -<br>1,28) | -28,5 (-<br>71,4 - -<br>8,21) | 5,2<br>(0,0434<br>- 8,42) | -3,33 (-<br>8,07 - -<br>0,961) | -38,3 (-<br>99,5 - -<br>10,8) |
| 60 мкг                          | 156 (67,2 - 283)  | 10,5<br>(4,68 -<br>17)   | -6,29 (-<br>14,1 - -<br>1,51) | -37,7 (-<br>72,8 - -<br>9,07) | 4,22 (0 -<br>8,07)        | -4,39 (-<br>8,24 - -<br>1,06)  | -50,5 (-<br>100 - -<br>12,4)  |
| 30 мкг +<br>60 мкг<br>через 2 ч | 77,9 (33,6 - 142) | 12,5<br>(4,95 -<br>17,6) | -4,39 (-<br>12,7 - -<br>1,13) | -25,1 (-<br>68,7 - -<br>7,03) | 5,57<br>(0,384 -<br>8,6)  | -2,95 (-<br>7,89 - -<br>0,818) | -34,6 (-<br>95,4 - -<br>9,38) |
| 30 мкг +<br>60 мкг<br>через 6 ч | 77,9 (33,6 - 142) | 12,5<br>(4,95 -<br>17,6) | -4,39 (-<br>12,7 - -<br>1,13) | -25,1 (-<br>68,7 - -<br>7,03) | 5,57<br>(0,384 -<br>8,6)  | -2,95 (-<br>7,89 - -<br>0,818) | -34,6 (-<br>95,4 - -<br>9,38) |

[0656] Сводная статистика смоделированного изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений при  $C_{max}$  для смоделированных схем дозирования у пожилых пациентов с деменцией представлена в Таблице 13 и Таблице 14.

**Таблица 13.** Смоделированная реакция артериального давления [медиана (5<sup>-й</sup>-95<sup>-й</sup> %)] - пожилые пациенты с деменцией

| Доза      | $C_{max}$<br>(нг/л)     | Систолическое<br>АД (мм рт.ст.) | CFB<br>Систолическое<br>АД (мм рт.ст.) | Диастолическое<br>АД (мм рт.ст.) | CFB<br>Диастолическое<br>АД (мм рт.ст.) |
|-----------|-------------------------|---------------------------------|--|----------------------------------|---|
| 30<br>мкг | 81,3<br>(36,4 -<br>147) | 125 (97,8 - 145)                | -6,05 (-31,7 -<br>0,495)               | 74,2 (57,2 - 86,1)               | -3,52 (-18,7 -<br>0,257)                |
| 40<br>мкг | 108<br>(48,6 -<br>196)  | 123 (94,7 - 145)                | -8,56 (-35,7 -<br>0,567)               | 73,1 (55,9 - 85,1)               | -4,99 (-21,6 -<br>0,309)                |
| 60<br>мкг | 163<br>(72,8 -<br>294)  | 120 (91,4 - 143)                | -12,2 (-39,7 -<br>0,679)               | 71,1 (53,9 - 84,3)               | -7,25 (-23,9 -<br>0,375)                |

|  |                        |                  |                          |                    |                          |
|--|------------------------|------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| 90<br>мкг                                | 244<br>(109 -<br>441)  | 117 (88,4 - 142) | -15,9 (-43,6 -<br>0,998) | 69,3 (51,7 - 83,9) | -9,49 (-25,3 -<br>0,527) |
| 30<br>мкг +<br>60<br>мкг<br>через<br>2 ч | 228<br>(103 -<br>410)  | 117 (89 - 142)   | -15,2 (-42,7 -<br>0,882) | 69,7 (51,9 - 83,9) | -9,11 (-24,8 -<br>0,46)  |
| 30<br>мкг +<br>60<br>мкг<br>через<br>6 ч | 198<br>(90,3 -<br>359) | 119 (89,5 - 142) | -14,2 (-41,2 -<br>0,731) | 70,4 (52,2 - 83,9) | -8,48 (-24,3 -<br>0,427) |

**Таблица 14.** Смоделированная реакция частоты сердечных сокращений [медиана (5-й–95-й %)] — пожилые пациенты с деменцией

| Доза                            | C <sub>max</sub> (нг/л) | ЧСС (за 1<br>минуту)  | CFB ЧСС<br>(за 1<br>минуту) | ЧСС<br>Плацебо (за<br>1 минуту) | CFB ЧСС<br>Плацебо (за 1<br>минуту) |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 30 мкг                          | 81,3 (36,4 -<br>147)    | 71,3 (55,7 -<br>87,9) | -4 (-16 -<br>0,413)         | 74,3 (60,4 -<br>88,3)           | -2,62 (-3,26 -<br>1,97)             |
| 40 мкг                          | 108 (48,6 -<br>196)     | 70,5 (54,3 -<br>88,3) | -4,64 (-17,8 -<br>1,29)     | 74,3 (60,4 -<br>88,3)           | -2,62 (-3,26 -<br>1,97)             |
| 60 мкг                          | 163 (72,8 -<br>294)     | 70 (53,1 -<br>88,8)   | -5,74 (-20 -<br>2,75)       | 74,3 (60,4 -<br>88,3)           | -2,62 (-3,26 -<br>1,97)             |
| 90 мкг                          | 244 (109 -<br>441)      | 68,9 (51,2 -<br>88,7) | -6,7 (-21,4 -<br>3,75)      | 74,3 (60,4 -<br>88,3)           | -2,62 (-3,26 -<br>1,97)             |
| 30 мкг +<br>60 мкг<br>через 2 ч | 228 (103 -<br>410)      | 69 (51,3 -<br>88,7)   | -6,67 (-21,3 -<br>3,59)     | 74,2 (60,3 -<br>88,2)           | -2,7 (-3,33 -<br>2,06)              |

|                                 |                     |                       |                        |                       |                         |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 30 мкг +<br>60 мкг<br>через 6 ч | 198 (90,3 -<br>359) | 69,4 (52,2 -<br>88,8) | -6,3 (-20,6 -<br>3,12) | 74,2 (60,4 -<br>88,2) | -2,67 (-3,29 -<br>2,05) |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|

### Выводы

Модель позволила адекватно описать наблюдаемые данные, и была отмечена хорошая корреляция между наблюдаемыми и прогнозируемыми данными. Модель использовалась для прогнозирования ФК, эффективности и безопасности при различных сценариях дозирования и показала зависимое от дозы изменение экспозиции с соответствующими изменениями в показателях эффективности и безопасности. Модель и моделирование позволили использовать наблюдаемые данные и продемонстрировать потенциальную применимость пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в лечении агитации, ассоциированной с деменцией.

**Пример 5: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование с возрастающей дозой фазы Ib/II, для изучения эффективности, фармакокинетики и безопасности пленки с дексмететомидина гидрохлоридом для слизистой оболочки полости рта для лечения симптомов острого синдрома отмены опиоидов у пациентов с психическим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, которые физически зависят от опиоидов.**

### Первичная цель

[0657] Установить безопасность и переносимость возрастающих доз пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо у субъектов с психическим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, которые физически зависели от опиоидов и поддерживались пероральным морфином.

### Вторичные цели

[0658] Установить эффективность пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо в отношении улучшения следующих показателей:

1. Симптомы отмены опиоидов:
  - Краткая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов Госсоба (SOWS-GOSSOP) и
  - Клиническая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS)
2. Время до выбывания из исследования после прекращения приема опиоидов
3. Процент субъектов, выбывших из исследования после прекращения приема опиоидов
4. Оценка безопасности, отраженная в баллах по шкале оценки возбуждения и спокойствия (ACES)

#### Исследовательские цели

[0659] Оценка фармакокинетики у пациентов, перенесших синдром отмены опиоидов.

#### Дизайн исследования

[0660] В этом стационарном исследовании фазы 1b оценивали безопасность, фармакокинетика и ранние признаки эффективности повышения дозы пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо после прекращения поддерживающей терапии морфином. Фаза поддерживающей терапии опиоидами («стабилизация морфином») проходила в дни исследования 1–5; этап рандомизированной фазы применения пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта/плацебо («рандомизированная фаза») проходила в дни исследования 6–12. За рандомизированной фазой последовали 2 дня применения пленки плацебо для слизистой оболочки полости рта (для дексметомидина) и лечение морфином-плацебо для всех остальных субъектов в дни 13-14.

[0661] После скрининга соответствующие критериям взрослые субъекты мужского

и женского пола с OUD, имеющие физическую зависимость от опиоидов и не обращающиеся за лечением OUD, были госпитализированы в стационарное отделение.

**[0662] Стабилизация морфином (дни 1-5):** В начале фазы поддерживающей терапии опиоидами (дни исследования 1-5) субъекты (n= 225 участников) получали перорально морфин (30 мг) четыре раза в день (4 р/д) [8 утра, 13:00, 18:00 и 23:00 ( $\pm 30$  минут)] приблизительно каждые 4-6 часов или до 5 раз в день по мере необходимости с возможностью получения дополнительной дозы 30 мг каждый день.

**[0663] Общая доза морфина в дни исследования 1–5)** может варьироваться по усмотрению исследователя в диапазоне от 120 до 150 мг в день в зависимости от анамнеза употребления опиоидов пациентом и потребности в более высоких дозах для стабилизации симптомов отмены. Кроме того, все субъекты получали плацебо в виде пленки (два раза в день: 8:00 и 20:00) с интервалом около 12 часов во время этой фазы поддерживающей терапии опиоидами (т. е. дни 1-5) для имитации и, таким образом, слепого лечения пленкой для слизистой оболочки полости рта с дексметомидином в дни 6-12. Во время фазы стабилизации участники имели доступ к сопутствующим лекарствам от тревожности/беспокойства, тошноты, расстройства желудка, диареи, бессонницы, мышечной боли и общего ощущения дискомфорта. Использование бензодиазепинов было ограничено стандартизированным применением клоназепама с понижением дозы. В 1-й день: 0,5 мг клоназепама каждые 3-4 часа, всего до 2,0 мг. Используя тот же график доступности, на 2-й день было доступно всего 1,5 мг, на 3-й день — всего 1,0 мг, а на 4-й день — только одна доза 0,5 мг. На 5-й день клоназепам не вводили.

**[0664] Прекращение приема морфина (дни 6-12):** Начиная с утра Дня 6, заслепленное резкое прекращение приема активного морфина начиналось с замены активного морфина на морфин-плацебо. Капсулы морфина-плацебо по внешнему виду были идентичны капсулам морфина, принимаемым в период поддерживающей терапии опиоидами. В этот день (день исследования 6) субъекты были рандомизированы (в каждой когорте 20 субъектов получали пленку с активным дексметомидином для слизистой оболочки полости рта и 5 субъектов получали



плацебо) для получения либо плацебо, либо пленок дексмететомидина гидрохлорида, которые вводили два раза в день (2 раза/день) с интервалом около 12 часов, примерно в 8:00 и 20:00, что продолжалось в течение всего стационарного периода. В целях безопасности рандомизация проводилась в когортах возрастающих доз пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта. Пленки для слизистой оболочки полости рта с плацебо или пленка для слизистой оболочки полости рта с дексмететомидином вводили в дни 6–12 вместе с морфином-плацебо (четыре раза в день). На протяжении всего стационарного периода синдром отмены опиоидов оценивали с использованием шкалы клинической оценки отмены опиоидов (COWS) и краткой шкалы оценки синдрома отмены опиоидов (SOWS) непосредственно перед введением в 8:00 дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта или дозы плацебо, через 2 часа после введения дозы, непосредственно перед введением в 20:00 дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта или дозы плацебо и через 2 часа после введения дозы. Ажитацию и седативный эффект также оценивали с использованием шкалы оценки ажитации и спокойствия.

**[0665] Фаза после лечения (дни 13-14):** в дни 13 и 14 все остальные субъекты получали капсулы с плацебо-морфином (4 раза в день) и плацебо-пленки для слизистой оболочки полости рта (2 раза в день). В течение этого времени продолжались оценки синдрома отмены и НЯ. Кроме того, в день выписки был проведен физикальный осмотр.

**[0666]** Были протестированы шесть когорт ( $n = 25$  на когорт;  $n = 5$  плацебо и  $n = 20$  активная пленка с дексмететомидином для слизистой оболочки полости рта) с возможностью добавления когорт или выбора других доз/схем дозирования на основе постоянного обзора безопасности и медицинского мониторинга. Были введены следующие дозы: 30 мкг (группа 1), 60 мкг (группа 2), 90 мкг (группа 3), 120 мкг (группа 4), 180 мкг (группа 5) и 240 мкг (группа 6). Доза для когорты 6 (240 мкг) была определена на основе данных, полученных от когорт 1-5, и когорты 6 была активирована до окончания исследования. Безопасность и переносимость контролировались постоянно и обобщались после завершения введения доз в каждой когорте и анализа клинической безопасности. Исследования отмены

опиоидов с группами плацебо, вероятно, имели высокие показатели выбывания из исследования, таким образом, выбывших субъектов до Дня 6 можно было заменить, чтобы обеспечить достаточный размер выборки, переходящей в фазу лечения. Исследование должно было быть гибким и адаптируемым, поэтому частота введения дозы, дозы и количество когорт, принимающих с пленку дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта, могли быть изменены в результате анализа данных о безопасности, переносимости и эффективности.

[0667] Симптомы отмены опиоидов (SOWS-Gossop и COWS) измеряли на протяжении всего стационарного периода перед приемом, через 2 часа после приема, до приема 2-й дозы и через 2 часа после приема второй дозы. Дополнительные шкалы/SOWS-Gossop/COWS могли применяться по усмотрению исследователя. Переход на лечение психического расстройства, связанного с употреблением опиоидов, осуществляли до того, как пациенты покинули отделение.

[0668] Показатели жизненно важных функций, SOWS-Gossop, COWS, пульсоксиметрию и электрокардиограмму (ЭКГ) с полосой ритма измеряли в соответствии с графиком оценок. Пленку с дексметомидином или плацебо были введены пациентом самостоятельно сублингвально под наблюдением персонала, и субъектам было разрешено принимать жидкости по желанию через 15 минут после завершения приема дозы. Оценку безопасности и переносимости осуществляли до утра дня 14 (день выписки).

[0669] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не возвращалось к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не расценил отклонение как стабильное и больше не вызывающее клинического беспокойства.

[0670] **Однонедельное последующее наблюдение (день 21):** Участники вернулись

в исследовательский центр через неделю после выписки, чтобы завершить визит в рамках последующего наблюдения, который включал в себя несколько оценок состояния здоровья.

*Диагноз и основные критерии приемлемости*

*Критерии включения*

[0671] Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.

[0672] Соответствие критериям умеренного и тяжелого расстройства, связанного с употреблением опиоидов, согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-5) и подтверждение указанного расстройства согласно Краткому международному руководству для проведения нейропсихиатрического опроса (MINI) с физиологической зависимостью, о чем свидетельствует клинический синдром отмены опиоидов (COWS) > 5 баллов или положительная налоксоновая проба при поступлении в День 1.

[0673] Субъекты, которые были в состоянии прочитать, понять и подписать письменное информированное согласие.

[0674] Женщины детородного возраста должны были иметь отрицательный результат теста на беременность и согласиться на воздержание или использовать приемлемый метод контрацепции на время исследования.

*Критерии невключения*

[0675] Положительный тест мочи на беременность при скрининге или при тестировании или кормление грудью.

1. Клинически значимое заболевание сердца в анамнезе, частота сердечных сокращений <55 ударов в минуту или систолическое артериальное давление <110 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление <70 мм рт. ст. при скрининге и на исходном уровне.
2. Существующее или перенесенное значимое клиническое заболевание или нарушение, которое, по мнению исследователя, увеличивает риск или может затруднить интерпретацию измеряемых показателей в исследовании, что подтверждается результатами скрининговых лабораторных тестов.

3. Дисфункция печени (проявляется асцитом или уровнем билирубина  $>10\%$  выше верхней границы нормы [ULN] или функциональными пробами печени  $>3 \times \text{ULN}$ ) во время скринингового визита.
4. Острый активный гепатит В или С, подтвержденный положительным серологическим анализом и уровнем аспартатаминотрансферазы (AST)/аланинаминотрансферазы (ALT)  $>2 \times \text{ULN}$ .
5. Клинически значимые отклонения от нормы на ЭКГ, такие как блокада сердца второй или третьей степени, неконтролируемая аритмия или интервал QTc (с использованием формулы Фредерика)  $> 450$  мсек для мужчин и  $> 470$  мсек для женщин при скрининге или до введения дозы.
6. Любое психическое расстройство, которое ставит под угрозу способность выполнять процедуры исследования.
7. Соответствие в настоящее время критериям DSM-5 для расстройства, связанного со злоупотреблением психоактивными веществами, средней или тяжелой степени для любого вещества, кроме опиоидов, кофеина или никотина и/или текущей физической зависимости от психоактивных веществ, которые представляют риск отмены, что требует медицинского лечения, таких как алкоголь или бензодиазепины.
8. Суицидальное поведение в анамнезе в течение последнего 1 года до скрининга.
9. Участие в клиническом исследовании фармакологического средства, не одобренного FDA, в течение 30 дней до скрининга.
10. Применение любых исключенных лекарственных средств при скрининге или ожидаемое/обязательное применение в течение периода исследования.
11. Субъекты с непереносимостью морфина в анамнезе.
12. Любые данные, которые, по мнению главного исследователя, поставят под угрозу способность субъекта выполнять график визитов или требования визитов в рамках протокола.

Исследуемое лечение

*Исследуемый препарат, доза и способ применения:*

[0676] Пленка с дексмететомидином гидрохлоридом для слизистой оболочки полости рта в дозах 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг в виде состава дексмететомидина в форме тонкой пленки для сублингвального (SL) введения. Препарат представлял собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, предназначенной для полного растворения в SL пространстве в течение 1-3 минут.

*Эталонная терапия, доза и способ применения:*

[0677] Соответствующие пленки плацебо применяли сублингвально, как описано выше.

*Продолжительность лечения*

[0678] 30 мг 4 р/д или 5 р/д Морфин и пленка плацебо для слизистой оболочки полости рта (дексмететомидина): 5 дней;

[0679] Пленка дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта 2 р/д или пленка плацебо для слизистой оболочки полости рта и морфин-плацебо: 7 дней, пленка плацебо для слизистой оболочки полости рта (дексмететомидина) и морфин плацебо: 2 дня.

Процедуры исследования

[0680] Субъекты предоставляли письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии.

**Таблица 15А. График визитов и оценок:**

|  |                       | Стационарное лечение (14 дней) |                            |              |                        |                            |
|--|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------|------------------------|----------------------------|
|  |                       | Детоксификация                 |                            |              |                        |                            |
|  | Скрининг <sup>1</sup> | Поддерживающая терапия         | Рандомизация и первый день | Фаза лечения | Фаза после лечения или | Наблюдение в течение одной |
|  |                       |                                |                            |              |                        |                            |

|  |                 | морфино<br>м | лечения |              | ЕТ            | недели               |
|--|-----------------|--------------|---------|--------------|---------------|----------------------|
| День   | От -2 до -<br>1 | Дни 1-5      | День 6  | Дни 7-<br>12 | Дни 13-<br>14 | День 21 (±<br>3 дня) |
| Налоксоновая<br>проба <sup>2</sup>   |                 | X            |         |              |               |                      |
| Информированное<br>согласие  | X               |              |         |              |               |                      |
| Критерии<br>включения/невклю<br>чения <sup>3</sup>   | X               |              | X       |              |               |                      |
| Краткое<br>международное<br>руководство для<br>проведения<br>нейропсихиатричес<br>кого опроса (MINI)               | X               |              |         |              |               |                      |
| Шкала<br>Колумбийского<br>университета для<br>оценки степени<br>тяжести<br>суицидальных<br>проявлений (C-<br>SSRS) | X               |              |         |              |               |                      |
| Рандомизация<br>(День 6)   |                 |              | X       |              |               |                      |
| Демографические<br>данные  | X               |              |         |              |               |                      |
| Медицинский и<br>психиатрический<br>анамнез  | X               |              |         |              |               |                      |
| Сопутствующая  | X               | X            | X       | X            | X             | X                    |

|   |   |   |   |                 |   |   |
|---|---|---|---|-----------------|---|---|
| лекарственная терапия   |   |   |   |                 |   |   |
| ЭКГ в 12 отведениях <sup>4</sup>                              | X | X | X | X               | X |   |
| Физикальный осмотр <sup>5</sup>                               | X | X | X | X               | X |   |
| Клинические лабораторные исследования                         | X |   | X |                 |   | X |
| Измерения показателей жизненно важных функций <sup>6</sup>    | X | X | X | X               | X | X |
| Тестирование на ВИЧ   | X |   |   |                 |   |   |
| Оценка слизистой оболочки щек (SL) <sup>7</sup>               |   | X | X | X               | X |   |
| Экспресс-тест мочи на беременность <sup>8</sup>               | X | X | X |                 |   |   |
| Мониторинг НЯ   | X | X | X | X               | X | X |
| Токсикология мочи/BAL <sup>9</sup>                            | X | X | X | X               |   | X |
| Анализ мочи   | X |   | X |                 |   | X |
| Ретроспективная хронологическая шкала                         | X |   |   |                 |   | X |
| Фармакокинетика <sup>10</sup>                                 |   |   | X | X <sup>11</sup> |   |   |
| SOWS & COWS <sup>12</sup>                                     | X | X | X | X               | X |   |
| Введение морфина  |   | X |   |                 |   |   |
| Введение пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости |   | X | X | X               | X |   |

|   |  |   |   |   |   |  |
|---|--|---|---|---|---|--|
| рта или плацебо <sup>13</sup>                                     |  |   |   |   |   |  |
| Введение морфина-плацебо <sup>14</sup>                            |  |   | X | X | X |  |
|   |  |   |   |   | X |  |
| Шкала оценки<br>ажитации и<br>спокойствия<br>(ACES) <sup>15</sup> |  | X | X | X |   |  |

<sup>1</sup>Все процедуры должны быть завершены до рандомизации субъектов и в течение 30 дней после подписания информированного согласия.

<sup>2</sup>Субъектам можно было провести налоксоновую пробу при поступлении, если не проявляются признаки/симптомы отмены. Если вводится налоксон, субъекты могли получать морфин для облегчения симптомов отмены опиоидов, которые могут проявляться в конце пробы.

<sup>3</sup>Критерии включения/невключения оценивались при скрининге и до введения дозы в День рандомизации 6.

<sup>4</sup>ЭКГ регистрировали во время скрининга, перед утренней дозой пленки для слизистой оболочки полости рта-плацебо (дексмедетомидина) в Дни 1-5, перед утренней дозой в День 6, 8, 10 и перед утренней дозой плацебо в Дни 13-14.

<sup>5</sup>Физикальный осмотр был проведен во время скрининга, в день 1, день 8, день 10 и день 14/выписки. Данные о росте должны быть получены только во время скрининга. Данные о весе должны быть получены только во время скрининга и в день 14/выписки.

<sup>6</sup>Измерения показателей жизненно важных функций включали ортостатическое артериальное давление, пульс и измерение насыщения кислородом. Показатели жизненно важных функций в состоянии покоя (лежа) (САД, ДАД и ЧСС) измеряли после того, как субъект полежал в течение 5 минут при скрининге, перед применением каждой пленки дексмедетомидина в дни 1-14 и день 21/последующее наблюдение. Измерения (САД, ДАД, ЧСС) в ортостатическом положении проводили после того, как субъект постоял в течение 5 минут, с измерениями,



проведенными при скрининге, до введения дозы и через 2 часа после введения каждой пленки дексмететомидина в дни 1–14 и в день 21/последующие наблюдение с окнами -5 минут и +15 минут. Трехкратные измерения проводили в случае систолического ВР < 90 мм рт. ст., диастолического ВР < 60 мм рт. ст. или пульса < 60 ударов в минуту.

<sup>7</sup>Осмотр слизистой оболочки щек на предмет наличия признаков местного раздражения будет осуществляться через 30 минут после первой дозы в Дни 1, 6 и 12. Осмотр слизистой оболочки щек проводили перед выпиской в День 14. Дополнительный осмотр слизистой оболочки щек может быть проведен по усмотрению исследователя или в случае соответствующего нежелательного явления.

<sup>8</sup>Экспресс-анализ мочи на беременность проводили во время скрининга в День 1 и 6.

<sup>9</sup>Анализ мочи на наркотические вещества включал тестирование на опиоиды (фентанил), бупренорфин, метадон, бензодиазепины, кокаин (бензоилэргонин), амфетамины и другие наркотические вещества. Уровни алкоголя в выдыхаемом воздухе (BAL) будут оцениваться при скрининге, в День 1 и в период последующего наблюдения.

<sup>10</sup>Образцы крови для фармакокинетических анализов отбирали только в Дни 6 и 12 стационарного этапа исследования через 0, 2, 6 и 12 часов после приема первой дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в течение дня. 12 ч. образец отбирали непосредственно перед введением следующей дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта или пленки плацебо для слизистой оболочки полости рта (для дексмететомидина). Окно +/- 5 минут на образец ФК было разрешено без отклонения от протокола.

<sup>11</sup>Образцы для анализа ФК собирали в День 12 только в запланированное время.

<sup>12</sup>Оценки COWS и SOWS-Gossop проводили перед введением дозы, через 2 часа <sup>после</sup> введения дозы, перед введением 2-й дозы и через 2 часа <sup>после</sup> введения 2-й дозы. Дополнительные оценки были осуществлены по усмотрению исследователя.

<sup>13</sup>Введение пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта или

плацебо проводили два раза в день (приблизительно в 8:00 и 20:00 [+/- 30 минут]). В дни 1-5 субъекты получали пленки плацебо для слизистой оболочки полости рта (дексмедетомидин) с интервалом около 12 часов, помимо лечения морфином.

<sup>14</sup>Морфин-плацебо вводили примерно в то же время, что и в дни 1-5.

<sup>15</sup>Оценка по Шкале агитации и спокойствия (ACES) осуществлялась примерно через два часа после (-5/+15 минут) введения пленки дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта или плацебо (приблизительно в 10:00 и 22:00).

### Критерии оценки

[0681] Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, и серьезные нежелательные явления были основными зависимыми показателями безопасности и переносимости пленки дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта. Нежелательное явление определялось как любой неблагоприятный и непреднамеренный симптом или результат лабораторного исследования. Нежелательное явление, возникающее в ходе лечения (TEAE), определялось как нежелательное явление с началом, равным или после рандомизации (день 6). TEAE были закодированы с использованием терминологии Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA) и обобщены описательно по условиям лечения (т.е. плацебо по сравнению с активной пленкой дексмедетомидина для слизистой оболочки полости рта), связи с исследуемым препаратом и степени тяжести (т.е. легкая, умеренная или тяжелая).

[0682] Краткая шкала оценки синдрома отмены опиоидов (Gossop et al., 1990) представляет собой шкалу самоотчета из 10 пунктов, предназначенную для количественной оценки тяжести синдрома отмены опиоидов. Участников просят оценить следующие 10 пунктов как «Нет», «Легкая», «Умеренная» или «Тяжелая». «Чувство тошноты», «Спазмы в животе», «Мышечные спазмы/подергивания», «Ощущение холода», «Сильное сердцебиение», «Мышечное напряжение», «Боль и дискомфорт», «Зевота», «Слезящиеся глаза» и «Бессонница/проблемы со сном».

[0683] Оценка по шкале SOWS-Gossop варьируется от 0 до 30, при этом более высокие баллы указывают на большую тяжесть симптомов отмены.

[0684] Клиническая шкала отмены опиоидов (Wesson and Ling, 2003) представляет

собой опросник, состоящий из 11 пунктов и предназначенный для количественной оценки тяжести синдрома отмены опиоидов. COWS оценивает тяжесть следующих симптомов по шкале 0-4 или 5: пульс в покое, потливость, беспокойство, размер зрачков, боли в костях или суставах, насморк или слезотечение, желудочно-кишечные расстройства, тремор, зевота, тревожность или раздражительность, гусиную кожу. Баллы по шкале COWS варьируются от 0 до 48, при этом синдром отмены от 5 до 12 считается легким, от 13 до 24 — умеренным, от 25 до 36 — умеренно тяжелым и >36 — тяжелым синдромом отмены.

[0685] Шкала ажитации и спокойствия состоит из одного пункта, в котором врач оценивает острую ажитацию и седативный эффект участника/пациента по следующей шкале: 1 = выраженная ажитация, 2 = умеренная ажитация, 3 = легкая ажитация, 4 = нормальное состояние, 5 = легкое спокойствие, 6 = умеренное спокойствие, 7 = выраженное спокойствие, 8 = глубокий сон и 9 = сон без пробуждения.

#### Фармакокинетика

[0686] Образцы крови (4 мл) собирали собирали для фармакокинетического анализа в 6-й и 12-й дни стационарного исследования через 0, 2, 6 и 12 часов после введения первой дозы пленки с дексметомидином гидрохлоридом в дни исследования 6 и 12. 12 ч. образец был взят непосредственно перед введением следующей дозы пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта или плацебо.

[0687] Статистический анализ: В исследование планировалось включить в общей сложности 150 участников (по 25 на каждую когорту дозирования). По оценкам, этот размер выборки обеспечивает по меньшей мере 10 участников, завершивших лечение (т. е. в течение 12-го дня) на группу дозирования, обеспечивая точные 95% доверительные интервалы с погрешностью <2,7. Демографические данные были описательно обобщены по условиям лечения (например, количество, процент, среднее значение, стандартное отклонение и диапазон. Все сравнительные статистические тесты были двусторонними, а уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ . Анализы были проведены для всех субъектов, которые завершили по меньшей мере одну оценку после Дня 6 (т.е. рандомизацию) по вышеуказанным показателям. Распределения всех непрерывных переменных были проверены на

нормальность перед использованием параметрических тестов, описанных ниже. Статистический анализ проводили с использованием SAS версии 9.3 (SAS Institute).

#### Первичные результаты

[0688] Безопасность и переносимость пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта измеряли по количеству ТЕАЕ (определено выше) в зависимости от условий лечения. Количество и процент субъектов, у которых возникло 1 или более ТЕАЕ, обобщали по состоянию и тяжести лечения. Критерии хи-квадрат использовались для сравнения частоты ТЕАЕ в условиях лечения.

#### Вторичные результаты

- **Баллы по шкалам COWS и SOWS в Дни 6-12.** Баллы по шкалам COWS и SOWS в Дни 6-12 дни анализировали с использованием модели смешанных эффектов с повторными измерениями. Эти данные были исследованы с использованием средних показателей изменения по сравнению с предварительным введением дозы. Для этих сравнений «среднее» относится к среднему изменению в баллах при двух введениях пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта (т. е. через 2 часа после введения дозы по сравнению с соответствующими баллами до введения дозы). Запланированные сравнения для каждого «дня» использовались для определения того, какие группы лечения (т. е. доза дексметомидина в пленке для слизистой оболочки полости рта) значительно отличались от плацебо.
- **Дни задержки после прекращения приема активного морфина (дни 6–12).** Оценки Каплана-Мейера использовались для построения кривых выживаемости для каждой группы лечения. Модель логистической регрессии использовалась для сравнения числа субъектов, выбывших после прекращения приема опиоидов, в зависимости от состояния поддерживающей терапии пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта.
- **Средние показатели ажитации и спокойствие по шкале ACES (дни 6-12).** Различия в среднем показатели ажитации и седации сравнивались

между группами лечения с использованием той же модели смешанных эффектов и повторных измерений, описанной выше.

**Таблица 15В.** Время до выбывания после прекращения приема морфина (популяция FAS)

|   | 30 мкг<br>(N=17)    | 60 мкг<br>(N=17)    | 90 мкг<br>(N=21)     | 120 мкг<br>(N=19)   | 180 мкг<br>(N=21) | 240 мкг<br>(N=15) | Плацебо<br>(N=25) |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Время до выбывания для дней 6-12 (в днях) |                     |                     |                      |                     |                   |                   |                   |
| Явление, n (%)                            | 10<br>(58,8)        | 11<br>(64,7)        | 15<br>(71,4)         | 11<br>(57,9)        | 13 (61,9)         | 9 (60,0)          | 19 (76,0)         |
| Цензура, n (%)                            | 7 (41,2)            | 6 (35,3)            | 6 (28,6)             | 8 (42,1)            | 8 (38,1)          | 6 (40,0)          | 6 (24,0)          |
| Q1  | 2,0                 | 1,0                 | 2,2                  | 1,1                 | 2,1               | 1,1               | 0,5               |
| Медиана (95 % ДИ)                         | 3,1<br>(0,7,<br>НО) | 1,5<br>(0,0,<br>НО) | 3,1<br>(2,2,<br>6,0) | 5,1<br>(1,1,<br>НО) | 6,1 (2,1,<br>НО)  | 3,5 (1,0,<br>НО)  | 2,0 (0,7, 5,1)    |
| Q3  | НО                  | НО                  | НО                   | НО                  | НО                | НО                | 5,2               |

Сокращения: ДИ = доверительный интервал, Q1 = 1-й квартиль, Q3 = 3-й квартиль, НО = не поддается оценке.

Субъекты, не прекратившие прием препарата к 12-му дню, подвергаются цензурированию через 7 дней.

[0689] Для построения кривых выживаемости с течением времени в каждой группе лечения также применялись оценки Каплана-Мейера. Для сравнения групп, принимавших пленку дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта и плацебо, по количеству субъектов, выбывших после прекращения приема опиоидов, будет применяться модель логистической регрессии.

#### Анализ безопасности

[0690] Анализ данных по безопасности был проведен для всех субъектов,

получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Количество и процент субъектов с 1 или более НЯ, обобщали по лечению, связи с исследуемым препаратом и степени тяжести. Все НЯ будут закодированы с использованием Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA). Будут представлены списки субъектов, выбывших из исследования из-за НЯ, серьезных НЯ и/или смерти или отсутствия эффекта от лечения.

[0691] Лабораторные параметры обобщали по лечению с применением описательной статистики и перечней данных о клинически значимых отклонениях. Показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ обобщали по изменениям по сравнению с исходными значениями с применением описательной статистики. Тест Хи-квадрат (или точный тест Фишера) применяли для сравнения частоты НЯ или серьезных НЯ, связанных с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений или дыхательной активностью, между пленкой дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта и плацебо в начале дня 6, а затем ежедневно в течение оставшейся части этого исследования.

#### Фармакокинетические анализы

[0692] Данные о концентрации дексметомидина в плазме были проанализированы методом рорПК и представлены отдельно. Данные о концентрации в плазме из этого исследования были объединены с данными фармакокинетики из других исследований для разработки популяционной ФК-модели. Модель использовалась для оценки мер экспозиции на субъектов в этом исследовании с помощью подхода к моделированию и симуляции.

Промежуточные данные: Демографические данные и исходные характеристики приведены в таблице 15С.

#### Участники

[0693] Был проведен скрининг 356 участников, и 225 участников были включены в исследование. Прекращение приема морфина во время фазы стабилизации (дни 1-5) было высоким (40%), но существенно не различалось среди шести когорт: когорта 1: 36%, когорта 2: 46%, когорта 3: 28%, когорта 4: 36%, когорта 5: 43%; когорта 6: 49% ( $p=0,19$ ). Данные после рандомизации для приема пленки дексметомидина



| Доза дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта |  | 30<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | 60<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | 90<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | 120<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=19) | 180<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | 240<br>мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=15) | Плак<br>ебо 2<br>раза/<br>день<br>(N=25) | Всего<br>о<br>(N=135) |
|--|--|--|--|--|---|---|---|--|-----------------------|
|  |  |  |  |  |   |   |   |  |                       |
|  | Гавайских островов или других островов Тихого океана |  |  |  |   |   |   |  |                       |
|  | Азиат  | 0                                      | 0                                      | 0                                      | 0                                       | 0                                       | 0                                       | 0  | 0                     |
|  | Американский индеец или коренной житель Аляски       | 0                                      | 0                                      | 0                                      | 0                                       | 0                                       | 0                                       | 0  | 0                     |
|  | Множественные  | 0                                      | 0                                      | 0                                      | 1 (5,3)                                 | 0                                       | 0                                       | 0  | 1 (0,7)               |
|  | Другое   | 0                                      | 0                                      | 1 (4,8)                                | 0                                       | 1 (4,8)                                 | 0                                       | 0  | 2 (1,5)               |
| Этническая принадлежность                                | Испанского или латиноамериканского происхождения     | 1 (5,9)                                | 0                                      | 5 (23,8)                               | 2 (10,5)                                | 4 (19,0)                                | 4 (26,7)                                | 2 (8,0)                                  | 18 (13,3)             |
|  | не испанского или латиноамериканского                | 16 (94,1)                              | 17 (100,0)                             | 16 (76,2)                              | 17 (89,5)                               | 17 (81,0)                               | 11 (73,3)                               | 23 (92,0)                                | 117 (86,7)            |



| Доза дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта |               |                       | 30                               | 60                               | 90                               | 120                              | 180                              | 240                              | Плац                             | Всего           |                                  |
|--|---------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
|  |               |                       | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=19) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=15) | ебо 2<br>раза/<br>день<br>(N=25) |                 | ебо 2<br>раза/<br>день<br>(N=25) |
|  | происхождения |                       |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                 |                                  |
| Индекс массы тела (кг/м2)                                |               | Среднее значение (CO) | 24,65<br>(4,14)                  | 22,95<br>(3,22)                  | 25,05<br>(3,82)                  | 28,16<br>(7,86)                  | 28,05<br>(8,25)                  | 27,47<br>(6,59)                  | 26,21<br>(7,72)                  | 26,12<br>(6,49) |                                  |
| Употребление опиоидов в течение последних 7 дней         |               | Среднее значение (CO) | 2,9<br>(3,27)                    | 1,3<br>(2,59)                    | 1,8<br>(2,78)                    | 3,8<br>(3,39)                    | 3,5<br>(3,35)                    | 3,4<br>(3,40)                    | 2,8<br>(3,31)                    | 2,9<br>(3,27)   |                                  |
| Скрининг Токсикология мочи                               | На опиоиды    | n (%)                 | 4<br>(23,5)                      | 4<br>(23,5)                      | 7<br>(33,3)                      | 7<br>(38,9)                      | 8<br>(38,1)                      | 3<br>(20,0)                      | 10<br>(41,7)                     | 4<br>(23,5)     |                                  |
|  | Фентанил      |                       | 13<br>(76,5)                     | 14<br>(82,4)                     | 17<br>(81,0)                     | 17<br>(89,5)                     | 19<br>(90,5)                     | 13<br>(86,7)                     | 22<br>(91,7)                     | 13<br>(76,5)    |                                  |
|  | Бупренорфин   |                       | 3<br>(17,6)                      | 3<br>(17,6)                      | 2<br>(9,5)                       | 3<br>(15,8)                      | 2<br>(9,5)                       | 3<br>(20,0)                      | 3<br>(12,5)                      | 3<br>(12,5)     | 3<br>(17,6)                      |
|  | Метадон       |                       | 0                                | 2<br>(11,8)                      | 0                                | 2<br>(10,5)                      | 0                                | 0                                | 1<br>(4,2)                       | 0               | 0                                |
|  | Кокаин        |                       | 10<br>(58,8)                     | 10<br>(58,8)                     | 11<br>(52,4)                     | 11<br>(57,9)                     | 10<br>(47,6)                     | 7<br>(46,7)                      | 14<br>(58,3)                     | 10<br>(58,8)    |                                  |

| Доза дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта |                       |  | 30                               | 60                               | 90                               | 120                              | 180                              | 240                              | Плац                             | Всего       |
|--|-----------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|
|  |                       |  | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=17) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=19) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=21) | мкг 2<br>раза/<br>день<br>(N=15) | ебо 2<br>раза/<br>день<br>(N=25) |             |
|  |                       |  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  | )           |
|  | <b>Каннабиноиды</b>   |  | 7<br>(41,2)                      | 6<br>(35,3)                      | 8<br>(38,1)                      | 10<br>(52,6)                     | 9<br>(42,9)                      | 2<br>(13,3)                      | 10<br>(41,7)                     | 7<br>(41,2) |
|  | <b>Бензодиазепины</b> |  | 6<br>(35,3)                      | 2<br>(11,8)                      | 2<br>(9,5)                       | 1<br>(5,3)                       | 4<br>(19,0)                      | 2<br>(13,3)                      | 2<br>(8,3)                       | 6<br>(35,3) |
|  | <b>Амфетамины</b>     |  | 1<br>(5,9)                       | 2<br>(11,8)                      | 1<br>(4,8)                       | 3<br>(15,8)                      | 0                                | 0                                | 1<br>(4,2)                       | 1<br>(5,9)  |
|  | <b>Фенциклидин</b>    |  | 0                                | 2<br>(11,8)                      | 1<br>(4,8)                       | 0                                | 1<br>(4,8)                       | 0                                | 0                                | 0           |
|  | <b>Кетамин</b>        |  | 0                                | 0                                | 0                                | 0                                | 0                                | 0                                | 0                                | 0           |

### Безопасность и переносимость

[0694] В общей сложности 36 субъектов сообщили об одном или более нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения (TEAE). Более высокие дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта (т. е. 180 и 240 мг два раза в день) значительно увеличивали частоту гипотензии, ортостатической гипотензии и сонливости. Среди TEAE, которые были определены как вероятно или определенно связанные с пленкой дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта, тяжесть каждого случая оценивалась лечащим врачом как «легкая» или «умеренная». Тем не менее, три «тяжелых» TEAE с ортостатической гипотензией, брадикардией и болью в спине/мышечно-скелетной болью были отмечены как «тяжелые». Все тяжелые TEAE возникали у одного и того же участника, который был рандомизирован в группу применения дозы 120 мг два раза в день.

[0695] Частота всех ТЕАЕ в зависимости от дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта (дни 6-12) представлена в таблице 15D. Никакие ТЕАЕ, которые были обнаружены во время физического осмотра в день 14 или по результатам клинических лабораторных тестов в день 21, не возникали с большей частотой среди участников, которые получали пленку дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в сравнении с плацебо. Наконец, сублингвальное введение пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта не приводило к каким-либо сообщениям о местном раздражении слизистой оболочки полости рта.

См. таблицу ниже (таблица 15D) с акцентом на нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

**Таблица 15D.** Нежелательные явления, возникающие в ходе лечения, по классам систем и органов

| <b>Класс систем органов* и Термин MedDRA</b>           | <b>30 мкг</b>    | <b>60 мкг</b>    | <b>90 мкг</b>    | <b>120 мкг</b>   | <b>180 мкг</b>   | <b>240 мкг</b>   | <b>Плацебо</b>   | <b>X2</b>         |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>по</b>  | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>раза/день</b> | <b>р-значении</b> |
|  | <b>(N=17)</b>    | <b>(N=17)</b>    | <b>(N=21)</b>    | <b>(N=19)</b>    | <b>(N=21)</b>    | <b>(N=15)</b>    | <b>(N=25)</b>    | <b>e</b>          |
|  | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     | <b>n (%)</b>     |                   |
| <b>Нарушения со стороны сердца</b>                     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Брадикардия  | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 (6,7)          | 0                | 0,5               |
| <b>Заболевания глаз</b>                                |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Слезотечение   | 0                | 0                | 0                | 1 (5,3)          | 0                | 0                | 0                | 0,5               |
| <b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Боль в животе  | 0                | 0                | 0                | 1 (5,3)          | 1 (4,8)          | 1 (6,7)          | 0                | 0,7               |
| Диарея   | 1 (5,9)          | 2                | 0                | 1 (5,3)          | 0                | 0                | 3 (12,0)         | 0,2               |
| Тошнота  | 0                | 1 (5,9)          | 1 (4,8)          | 1 (5,3)          | 2 (9,5)          | 1 (6,7)          | 1 (4,0)          | 0,7               |
| Зубная боль  | 0                | 0                | 0                | 1 (5,3)          | 0                | 0                | 0                | 0,5               |
| Рвота  | 0                | 1 (5,9)          | 0                | 1 (5,3)          | 1 (4,8)          | 3 (20,0)         | 0                | 0,2               |
| <b>Общие нарушения</b>                                 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Озноб  | 0                | 0                | 0                | 1 (5,3)          | 0                | 0                | 0                | 0,5               |
| Утомляемость   | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 (4,8)          | 0                | 0                | 0,5               |
| <b>Инфекции и инвазии</b>                              |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Фурункул   | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 (4,8)          | 0                | 0                | 0,5               |
| Инфекция   | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 (4,0)          | 0,5               |
| <b>Нарушения обмена веществ и питания</b>              |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Обезвоживание  | 0                | 0                | 0                | 0                | 1 (4,8)          | 0                | 0                | 0,5               |

| <b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b> |   |          |         |         |          |          |         |        |
|--|---|----------|---------|---------|----------|----------|---------|--------|
| Боль в спине   | 0 | 0        | 0       | 1 (5,3) | 0        | 0        | 0       | 0,5    |
| Боль в паху  | 0 | 0        | 0       | 0       | 0        | 0        | 1 (4,0) | 0,5    |
| Миалгия  | 0 | 0        | 0       | 1 (5,3) | 1 (4,8)  | 0        | 1 (4,0) | 0,7    |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                          |   |          |         |         |          |          |         |        |
|  | 0 | 0        | 0       | 0       | 1 (4,8)  | 0        | 0       | 0,5    |
|  | 0 | 0        | 0       | 0       | 0        | 1 (6,7)  | 0       | 0,5    |
| Сонливость   | 0 | 0        | 0       | 0       | 2 (9,5)  | 7 (46,7) | 0       | <0,001 |
| <b>Нарушения психики</b>   |   |          |         |         |          |          |         |        |
| Тревожность  | 0 | 2        | 0       | 0       | 1 (4,8)  | 0        | 0       | 0,2    |
| Бессонница   | 0 | 0        | 0       | 1 (5,3) | 0        | 0        | 0       | 0,5    |
|  | 0 | 2 (11,8) | 0       | 0       | 0        | 0        | 0       | 0,06   |
| Беспокойство   | 0 | 0        | 1 (4,8) | 0       | 0        | 0        | 0       | 0,5    |
| <b>Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения</b>     |   |          |         |         |          |          |         |        |
| Кашель   | 0 | 0        | 0       | 1 (5,3) | 3 (14,3) | 0        | 1 (4,0) | 0,1    |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                  |   |          |         |         |          |          |         |        |
| Гипертензия  | 0 | 0        | 0       | 0       | 0        | 1 (6,7)  | 0       | 0,5    |
| Гипотензия   | 0 | 1 (5,9)  | 0       | 0       | 0        | 5 (33,3) | 0       | <0,001 |
|  | 0 | 0        | 0       | 0       | 2 (9,5)  | 4 (26,7) | 0       | <0,01  |

\* Участников учитывают один раз в рамках каждого класса системных органов и нежелательного явления.

**Таблица 15Е.** Основные преимущества по безопасности пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в сравнении с лофексидином (Fishman et al. 2019)

|                            | Плацебо       | Пленка дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта |                     |                     | Лофексидин* (Fishman et. Al, 2019) |               |               |
|----------------------------|---------------|--|---------------------|---------------------|------------------------------------|---------------|---------------|
|                            |               | 120 мкг 2 раза/день  | 180 мкг 2 раза/день | 240 мкг 2 раза/день | Плацебо                            | 2,16 мг       | 2,88 мг       |
| Нежелательное явление      | (N= 25) n (%) | (N= 19) n (%)  | (N=21) n (%)        | (N=15) n (%)        | (N=229) n (%)                      | (N=229) n (%) | (N=229) n (%) |
| Ортостатическая гипотензия | 0 (0)         | 0 (0)  | 2 (9,5)             | 4 (27)              | 7 (4,6)                            | 67 (29)       | 94 (42)       |
| Брадикардия                | 0 (0)         | 0 (0)  | 0 (0)               | 1 (6,7)             | 8 (5,3)                            | 54 (24)       | 70 (32)       |
| Головокружение             | 0 (0)         | 0 (0)  | 1 (4,8)             | 0 (4,8)             | 4 (2,6)                            | 44 (19)       | 51 (23,0)     |
| Сонливость                 | 0 (0)         | 0 (0)  | 2 (9,5)             | 7 (46,7)            | 8 (5,3)                            | 25 (10,9)     | 29 (13,1)     |

\*Менее половины участников исследования лофексидина завершили исследование

в группах с активной дозой.

Влияние пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта на отмену опиоидов и удержание

[0696] Данные COWS и SOWS анализировали как функцию среднего изменения по сравнению с приемом до введения дозы (т. е. оценку через 2 часа после введения дозы вычитали из соответствующей оценки до введения дозы, а затем усредняли по утреннему и вечернему времени приема). Значительное снижение показателей SOWS и COWS до введения дозы наблюдалось в различные дни при дозах 120, 180 и 240 мг два раза в день (фиг.7 и 8). Среднее изменение для каждого из отдельных элементов SOWS и COWS представлено в таблице 15F.

[0697] Общие показатели выбывания (т.е. % удержания) в течение 6-12 дней существенно не различались в зависимости от условий дозирования ( $p=0,6$ ). Тем не менее, существует тенденция к улучшению показателя удержания при более высоких дозах пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо (рис. 9)

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

| Критерии результата    | Доза дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта |                            |                            |                             |                             |                             |                  | Плацебо |
|------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|---------|
|                        | 30 мкг<br>(N=17)<br>n (CO)  | 60 мкг<br>(N=17)<br>n (CO) | 90 мкг<br>(N=21)<br>n (CO) | 120 мкг<br>(N=19)<br>n (CO) | 180 мкг<br>(N=21)<br>n (CO) | 240 мкг<br>(N=15)<br>n (CO) | (N=25)<br>n (CO) |         |
| <b>SOWS</b>            |   |                            |                            |                             |                             |                             |                  |         |
| <b>Чувство тошноты</b> |   |                            |                            |                             |                             |                             |                  |         |
| День 6                 | -0,21   | 0,22                       | 0,00                       | 0,03                        | 0,19                        | 0,03                        | -0,04 (0,576)    |         |
| День 7                 | -0,19   | -0,04                      | 0,14                       | 0,08                        | 0,22                        | -0,33                       | 0,14 (0,819)     |         |
| День 8                 | -0,15   | -0,14                      | 0,28                       | 0,20                        | -0,47                       | -0,20                       | 0,31 (0,805)     |         |
| День 9                 | 0,00  | 0,07                       | 0,20                       | -0,20                       | -0,25                       | -0,31                       | 0,19 (0,843)     |         |
| День 10                | -0,29   | 0,00                       | 0,00                       | -0,10                       | 0,00                        | -0,08                       | -0,13 (0,582)    |         |
| День 11                | 0,07  | 0,30                       | 0,00                       | 0,06                        | -0,18                       | -0,08                       | 0,00 (0,289)     |         |
| День 12                | 0,00  | 0,20                       | -0,33                      | 0,06                        | 0,14                        | -0,17                       | 0,50 (0,775)     |         |
| <b>Спазмы в животе</b> |   |                            |                            |                             |                             |                             |                  |         |
| День 6                 | 0,00  | 0,13                       | -0,13                      | -0,03                       | -0,10                       | -0,07                       | -0,28 (0,579)    |         |

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

|                                     |        |              |              |       |              |              |                     |
|-------------------------------------|--------|--------------|--------------|-------|--------------|--------------|---------------------|
| День 7                              | -0,27  | -0,13        | -0,17        | -0,12 | <b>0,06</b>  | -0,33        | 0,14 (0,795)        |
| День 8                              | -0,08  | 0,21         | 0,00         | 0,15  | -0,38        | -0,45        | 0,12(0,893)         |
| День 9                              | -0,06  | -0,21        | 0,20         | -0,10 | <b>-0,58</b> | -0,63        | 0,06 (0,623)        |
| День 10                             | -0,14  | -0,17        | 0,07         | -0,35 | -0,45        | -0,17        | -0,19(0,458)        |
| День 11                             | -0,14  | -0,10        | <b>-0,07</b> | 0,13  | -0,18        | <b>-0,67</b> | -0,14 (0,378)       |
| День 12                             | -0,07  | 0,00         | <b>-0,17</b> | -0,19 | 0,00         | <b>-0,50</b> | 0,17(0,258)         |
| <b>Мышечные спазмы/подергивания</b> |        |              |              |       |              |              |                     |
| День 6                              | 0,12   | 0,06         | -0,05        | -0,24 | -0,02        | 0,13         | -0,08 (0,553)       |
| День 7                              | 0,04   | 0,04         | -0,17        | 0,12  | -0,25        | -0,21        | -0,18 (0,464)       |
| День 8                              | 0,04   | -0,2,9       | 0,16         | -0,20 | -0,44        | 0,05         | -0,08 (0,572)       |
| День 9                              | 0,00   | -0,07        | 0,00         | -0,05 | -0,38        | <b>-0,44</b> | 0,19(0,259)         |
| День 10                             | -0,07  | 0,00         | -0,14        | -0,15 | 0,14         | 0,00         | -0,38 (0,582)       |
| День 11                             | -0,14  | 0,10         | 0,07         | -0,06 | -0,2,3       | -0,33        | -0,07(0,189)        |
| День 12                             | -0,2,1 | 0,00         | -0,25        | -0,06 | <b>-0,64</b> | 0,00         | <b>0,17 (0,683)</b> |
| <b>Ощущение холода</b>              |        |              |              |       |              |              |                     |
| День 6                              | -0,21  | 0,38         | -0,20        | -0,21 | 0,12         | 0,23         | -0,06 (0,464)       |
| День 7                              | -0,08  | <b>-0,67</b> | -0,08        | 0,12  | 0,06         | -0,21        | 0,04 (0,692)        |
| День 8                              | 0,23   | -0,14        | 0,00         | -0,15 | -0,19        | -0,10        | 0,23 (0,881)        |
| День 9                              | -0,11  | -0,36        | -0,30        | -0,05 | -0,42        | -0,94        | -0,13 (0,354)       |
| День 10                             | 0,00   | 0,00         | 0,07         | 0,00  | -0,50        | -0,25        | -0,31 (0,594)       |
| День 11                             | -0,14  | 0,20         | -0,07        | 0,19  | -0,36        | -0,25        | -0,07 (0,345)       |
| День 12                             | 0,00   | -0,20        | -0,17        | 0,00  | -0,27        | -0,17        | 0,08 (0,204)        |
| <b>Сильное сердцебиение</b>         |        |              |              |       |              |              |                     |
| День 6                              | -0,24  | 0,16         | -0,08        | -0,05 | -0,19        | -0,10        | -0,08 (0,607)       |
| День 7                              | -0,12  | -0,21        | 0,00         | 0,04  | 0,16         | -0,25        | -0,04 (0,634)       |
| День 8                              | -0,23  | -0,07        | 0,13         | 0,00  | -0,06        | -0,05        | 0,00 (0,500)        |
| День 9                              | 0,06   | -0,14        | 0,10         | -0,05 | -0,04        | -0,31        | 0,00 (0,000)        |
| День 10                             | -0,57  | -0,33        | -0,07        | -0,15 | -0,41        | -0,25        | 0,00 (0,000)        |
| День 11                             | -0,14  | -0,10        | 0,00         | -0,06 | -0,27        | -0,25        | -0,14 (0,378)       |
| День 12                             | 0,07   | -0,20        | -0,33        | 0,00  | -0,32        | -0,33        | -0,08 (0,376)       |
| <b>Мышечное напряжение</b>          |        |              |              |       |              |              |                     |

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

|                          |       |       |       |       |        |              |               |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------------|---------------|
| День 6                   | 0,00  | 0,16  | -0,05 | -0,18 | 0,02   | 0,17         | -0,12(0,696)  |
| День 7                   | -0,04 | -0,04 | 0,11  | 0,00  | 0,00   | -0,21        | -0,07 (0,852) |
| День 8                   | 0,15  | 0,14  | -0,06 | -0,35 | -0,16  | 0,30         | 0,00 (0,500)  |
| День 9                   | 0,17  | -0,07 | 0,15  | 0,05  | 0,08   | <b>-0,56</b> | 0,19 (0,372)  |
| День 10                  | -0,07 | -0,17 | -0,07 | -0,10 | -0,41  | -0,08        | -0,31 (0,594) |
| День 11                  | -0,21 | 0,10  | 0,14  | 0,06  | 0,00   | -0,67        | -0,14 (0,627) |
| День 12                  | 0,00  | -0,10 | -0,42 | -0,06 | -0,36  | 0,08         | -0,42 (0,585) |
| <b>Боль и дискомфорт</b> |       |       |       |       |        |              |               |
| День 6                   | -0,03 | 0,03  | -0,13 | 0,03  | 0,00   | -0,03        | -0,12(0,650)  |
| День 7                   | 0,08  | 0,25  | -0,22 | -0,08 | -0,13  | <b>-0,42</b> | 0,14 (0,770)  |
| День 8                   | 0,12  | -0,21 | -0,25 | -0,10 | -0,25  | 0,25         | -0,04 (1,108) |
| День 9                   | -0,28 | -0,07 | 0,00  | 0,00  | -0,21  | <b>-0,88</b> | 0,19(0,458)   |
| День 10                  | -0,36 | 0,00  | 0,00  | -0,15 | -0,14  | -0,50        | -0,13 (0,354) |
| День 11                  | 0,07  | 0,00  | 0,07  | -0,31 | -0,2,7 | <b>-1,00</b> | -0,14 (0,476) |
| День 12                  | 0,00  | 0,00  | -0,50 | 0,06  | -0,32  | -0,33        | -0,17 (0,683) |
| <b>Зевота</b>            |       |       |       |       |        |              |               |
| День 6                   | 0,06  | 0,22  | 0,05  | 0,00  | -0,05  | -0,07        | 0,04 (0,498)  |
| День 7                   | 0,19  | -0,04 | -0,11 | -0,12 | -0,06  | -0,21        | -0,14(0,691)  |
| День 8                   | 0,00  | 0,00  | -0,06 | 0,10  | 0,16   | -0,15        | -0,04(0,721)  |
| День 9                   | -0,28 | 0,00  | -0,15 | 0,00  | -0,08  | <b>-0,81</b> | -0,13 (0,231) |
| День 10                  | -0,07 | -0,17 | -0,07 | 0,00  | -0,23  | -0,33        | -0,31 (0,594) |
| День 11                  | 0,00  | 0,00  | 0,00  | 0,00  | -0,09  | -0,50        | -0,43 (0,535) |
| День 12                  | -0,07 | -0,30 | -0,25 | 0,06  | -0,18  | <b>-0,42</b> | 0,17 (0,258)  |
| <b>Слезящиеся глаза</b>  |       |       |       |       |        |              |               |
| День 6                   | 0,15  | 0,00  | 0,05  | -0,03 | 0,00   | 0,00         | 0,04 (0,320)  |
| День 7                   | 0,00  | 0,13  | 0,36  | 0,00  | 0,19   | 0,25         | 0,25 (0,643)  |
| День 8                   | 0,15  | -0,07 | 0,31  | 0,00  | 0,28   | <b>-0,15</b> | 0,31 (0,480)  |
| День 9                   | 0,00  | -0,07 | 0,20  | 0,10  | 0,08   | -0,31        | -0,06 (0,563) |
| День 10                  | 0,21  | -0,17 | 0,14  | 0,00  | -0,27  | -0,08        | -0,31 (0,651) |
| День 11                  | -0,29 | -0,20 | -0,14 | 0,00  | -0,05  | -0,58        | -0,29 (0,567) |
| День 12                  | 0,00  | -0,20 | -0,17 | 0,00  | 0,18   | -0,08        | 0,00 (0,000)  |

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

| <b>Бессонница или проблемы со сном</b> |              |              |        |              |              |              |               |
|--|--------------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| День 6                                 | -0,12        | 0,13         | 0,08   | 0,13         | 0,14         | -0,40        | 0,04(1,050)   |
| День 7                                 | -0,04        | -0,33        | 0,39   | -0,04        | 0,22         | <b>-0,67</b> | 0,18 (0,639)  |
| День 8                                 | <b>0,15</b>  | -0,07        | 0,31   | 0,30         | <b>-0,41</b> | -0,45        | 0,08 (1,017)  |
| День 9                                 | 0,28         | -0,14        | 0,2,0  | -0,15        | -0,38        | <b>-0,88</b> | 0,31 (0,651)  |
| День 10                                | 0,14         | 0,00         | 0,07   | -0,30        | -0,27        | <b>-0,58</b> | 0,19 (0,594)  |
| День 11                                | -0,14        | -0,20        | -0,36  | -0,19        | -0,41        | -0,42        | -0,29 (0,699) |
| День 12                                | -0,07        | -0,70        | -0,33  | 0,25         | 0,27         | -0,83        | -0,08 (0,665) |
| <b>COWS</b>                            |              |              |        |              |              |              |               |
| <b>ЧСС в покое</b>                     |              |              |        |              |              |              |               |
| День 6                                 | 0,15         | -0,09        | -0,08  | <b>-0,05</b> | <b>-0,26</b> | <b>-0,13</b> | 0,32 (0,690)  |
| День 7                                 | 0,12         | -0,21        | 0,06   | -0,08        | -0,06        | -0,13        | -0,11 (0,881) |
| День 8                                 | <b>-0,31</b> | 0,00         | -0,13  | -0,20        | -0,19        | 0,05         | 0,35 (1,197)  |
| День 9                                 | 0,11         | <b>-0,21</b> | 0,05   | <b>-0,10</b> | 0,00         | 0,19         | 0,56 (0,982)  |
| День 10                                | 0,00         | -0,17        | -0,14  | 0,15         | 0,05         | 0,00         | 0,19 (0,651)  |
| День 11                                | <b>0,64</b>  | -0,30        | -0,2,9 | 0,13         | -0,23        | -0,08        | -0,07 (0,787) |
| День 12                                |              |              |        |              |              |              |               |
| <b>Беспокойство</b>                    |              |              |        |              |              |              |               |
| День 6                                 | -0,03        | 0,25         | -0,13  | <b>-0,55</b> | -0,31        | -0,17        | -0,02 (0,699) |
| День 7                                 | 0,46         | -0,08        | -0,14  | 0,04         | -0,25        | -0,42        | -0,14 (0,886) |
| День 8                                 | 0,08         | -0,14        | 0,03   | -0,2,0       | <b>-0,78</b> | -0,28        | -0,27 (0,665) |
| День 9                                 | 0,06         | 0,14         | -0,10  | -0,15        | -0,25        | <b>-0,94</b> | -0,06 (0,464) |
| День 10                                | -0,14        | -0,33        | -0,07  | -0,25        | -0,14        | -0,17        | -0,19(0,259)  |
| День 11                                | 0,00         | <b>-1,00</b> | -0,25  | -0,13        | <b>-0,50</b> | <b>-0,25</b> | 0,17(0,516)   |
| День 12                                |              |              |        |              |              |              |               |
| <b>Зрачок</b>                          |              |              |        |              |              |              |               |
| День 6                                 | -0,06        | 0,00         | -0,13  | 0,00         | 0,05         | <b>0,20</b>  | 0,00 (0,144)  |
| День 7                                 | 0,04         | -0,08        | -0,08  | -0,12        | -0,13        | 0,17         | 0,04 (0,237)  |
| День 8                                 | 0,04         | -0,14        | 0,16   | -0,10        | -0,13        | 0,00         | -0,08 (0,277) |
| День 9                                 | 0,06         | 0,00         | -0,05  | <b>-0,10</b> | <b>-0,08</b> | <b>-0,19</b> | 0,22 (0,667)  |
| День 10                                | -0,07        | 0,00         | 0,00   | 0,00         | -0,05        | 0,00         | -0,13 (0,354) |
| День 11                                | 0,00         | 0,10         | 0,00   | 0,00         | 0,00         | 0,00         | 0,00 (0,000)  |



Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

|  |              |       |              |              |              |              |               |
|--|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| День 12                                | 0,00         | 0,00  | 0,00         | 0,00         | -0,09        | <b>-0,17</b> | 0,00 (0,000)  |
| <b>Боль в костях и суставах</b>        |              |       |              |              |              |              |               |
| День 6                                 | -0,09        | 0,00  | -0,25        | -0,08        | 0,05         | 0,03         | -0,04 (0,455) |
| День 7                                 | 0,12         | 0,00  | -0,22        | -0,04        | -0,09        | -0,08        | 0,04 (0,571)  |
| День 8                                 | 0,35         | -0,07 | -0,13        | -0,15        | -0,25        | 0,00         | -0,08 (0,760) |
| День 9                                 | <b>-0,33</b> | -0,07 | <b>-0,20</b> | <b>-0,30</b> | -0,08        | -0,06        | 0,44 (0,726)  |
| День 10                                | 0,00         | 0,17  | 0,21         | 0,00         | -0,09        | -0,33        | 0,06 (0,320)  |
| День 11                                | -0,07        | 0,10  | 0,07         | -0,13        | 0,00         | -0,33        | 0,00 (0,500)  |
| День 12                                | 0,00         | 0,00  | -0,33        | 0,13         | <b>-0,36</b> | -0,25        | 0,08 (0,204)  |
| <b>Насморк</b>                         |              |       |              |              |              |              |               |
| День 6                                 | 0,00         | -0,19 | -0,13        | <b>-0,29</b> | 0,00         | 0,03         | 0,08 (0,493)  |
| День 7                                 | 0,12         | -0,17 | 0,03         | <b>-0,42</b> | -0,03        | 0,04         | 0,21 (0,642)  |
| День 8                                 | 0,19         | -0,07 | -0,03        | -0,05        | -0,16        | 0,06         | 0,31 (0,778)  |
| День 9                                 | -0,11        | -0,36 | -0,25        | -0,05        | -0,2,5       | -0,38        | 0,11 (0,220)  |
| День 10                                | 0,00         | -0,50 | -0,21        | -0,05        | -0,23        | -0,17        | 0,00 (0,535)  |
| День 11                                | -0,14        | -0,10 | -0,14        | 0,19         | 0,00         | -0,25        | -0,07(0,189)  |
| День 12                                | -0,29        | 0,00  | -0,08        | -0,13        | 0,00         | 0,00         | 0,00 (0,000)  |
| <b>Желудочно-кишечные расстройства</b> |              |       |              |              |              |              |               |
| День 6                                 | 0,24         | 0,06  | -0,20        | -0,24        | -0,36        | -0,07        | 0,04(0,519)   |
| День 7                                 | -0,12        | 0,00  | -0,17        | -0,08        | -0,44        | 0,29         | -0,11 (0,738) |
| День 8                                 | 0,35         | -0,21 | -0,13        | -0,10        | -0,47        | -0,50        | 0,19(0,663)   |
| День 9                                 | 0,28         | -0,86 | 0,35         | -0,10        | -0,08        | -0,25        | 0,33 (1,199)  |
| День 10                                | -0,29        | -0,08 | 0,07         | -0,30        | -0,2,3       | -0,50        | -0,13 (0,991) |
| День 11                                | -0,07        | -0,30 | -0,36        | 0,06         | 0,00         | -0,33        | -0,07 (0,345) |
| День 12                                | -0,14        | -0,10 | -0,42        | -0,19        | 0,09         | -0,50        | 0,17(0,516)   |
| <b>Тремор</b>                          |              |       |              |              |              |              |               |
| День 6                                 | -0,18        | -0,03 | -0,10        | -0,08        | -0,14        | 0,07         | 0,00 (0,323)  |
| День 7                                 | -0,08        | -0,50 | -0,19        | -0,12        | -0,25        | -0,04        | 0,00(0,196)   |
| День 8                                 | 0,2,3        | -0,07 | -0,19        | -0,15        | -0,19        | <b>-0,50</b> | -0,04 (0,139) |
| День 9                                 | 0,00         | -0,07 | -0,10        | 0,00         | <b>-0,33</b> | <b>-0,50</b> | 0,06 (0,167)  |
| День 10                                | 0,14         | -0,08 | 0,07         | -0,05        | -0,14        | -0,17        | 0,06(0,177)   |

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

|  |              |            |             |              |              |              |                |
|--|--------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| День 11  | 0,00         | -0,10      | -0,07       | 0,13         | -0,18        | -0,33        | 0,00 (0,289)   |
| День 12  | 0,07         | 0,00       | 0,00        | 0,00         | -0,09        | -0,25        | 0,00 (0,000)   |
| <b>Зевота</b>  |              |            |             |              |              |              |                |
| День 6   | 0,03         | 0,06       | <b>0,00</b> | <b>-0,11</b> | <b>-0,02</b> | 0,13         | 0,10 (0,323)   |
| День 7   | 0,08         | -0,08      | -0,06       | 0,08         | -0,09        | -0,08        | 0,04 (0,365)   |
| День 8   | 0,23         | -0,14      | 0,00        | 0,10         | -0,16        | 0,06         | -0,04 (0,380)  |
| День 9   | -0,22        | 0,00       | 0,10        | -0,10        | -0,17        | -0,25        | 0,00 (0,2,50)  |
| День 10  | 0,00         | 0,00       | 0,07        | 0,00         | 0,00         | 0,00         | 0,00 (0,267)   |
| День 11  | 0,07         | 0,20       | -0,07       | -0,06        | 0,00         | 0,00         | -0,14 (0,244)  |
| День 12  | 0,07         | 0,10       | -0,25       | 0,06         | 0,00         | -0,33        | -0,08 (0,2,04) |
| <b>Тревожность</b>                                       |              |            |             |              |              |              |                |
| День 6-  | -0,03        | -0,06      | -0,18       | -0,05        | -0,29        | 0,00         | -0,20 (0,722)  |
| День 7   | 0,12         | -0,04      | 0,06        | 0,12,        | 0,06         | -0,38        | 0,07 (0,385)   |
| День 8   | <b>-0,23</b> | -0,29      | 0,00        | -0,05        | -0,13        | <b>-0,33</b> | 0,19 (0,435)   |
| День 9   | 0,28         | 0,14       | -0,45       | -0,10        | 0,00         | <b>-0,38</b> | 0,11 (0,333)   |
| День 10  | -0,07        | 0,00       | -0,07       | -0,2,0       | -0,09        | -0,17        | -0,06 (0,320)  |
| День 11  | -0,07        | 0,00       | -0,14       | 0,00         | 0,14         | -0,17        | 0,07 (0,189)   |
| День 12  | 0,07         | -0,40      | -0,25       | -0,06        | -0,14        | -0,33        | 0,25 (0,418)   |
| <b>Гусиная кожа</b>                                      |              |            |             |              |              |              |                |
| День 6   | -0,09        | 0,00       | -0,2,3      | -0,08        | -0,14        | 0,10         | -0,12 (0,415)  |
| День 7   | <b>0,46</b>  | -0,46      | -0,08       | -0,23        | -0,47        | 0,00         | -0,11 (0,401)  |
| День 8   | 0,58         | -0,43      | 0,19        | 0,15         | -0,19        | -0,33        | 0,11 (0,924)   |
| День 9   | <b>-0,83</b> | -0,21      | 0,00        | 0,15         | -0,08        | -0,38        | 0,33 (1,000)   |
| День 10  | -0,21        | 0,00       | 0,00        | 0,00         | -0,55        | -0,50        | 0,00 (0,000)   |
| День 11  | 0,00         | 0,00       | 0,00        | 0,00         | -0,2,7       | 0,00         | 0,00 (0,000)   |
| День 12  | 0,00         | -0,30      | 0,00        | 0,00         | <b>-0,55</b> | 0,00         | 0,00 (0,000)   |
| <b>Общий балл по шкале ажитации и спокойствия (ACES)</b> |              |            |             |              |              |              |                |
| <b>После первой дозы</b>                                 |              |            |             |              |              |              |                |
| День 6   | 4,6 (1,27)   | 3,4 (1,71) | 4,4 (1,35)  | 4,9 (1,31)   | 4,7 (1,35)   | 4,9 (1,73)   | 4,3 (1,40)     |
| День 7   | 4,3 (0,95)   | 3,6 (1,83) | 3,8 (1,29)  | 3,9 (0,76)   | 4,1 (1,48)   | 4,4 (1,73)   | 4,1 (0,86)     |
| День 8   | 3,8 (1,17)   | 4,1 (1,07) | 4,0 (1,26)  | 4,6 (1,43)   | 4,2 (1,17)   | 5,0 (1,83)   | 4,1 (0,83)     |
| День 9   | 3,0 (0,87)   | 4,1 (1,46) | 3,7 (0,67)  | 4,5 (1,18)   | 3,5 (0,80)   | 4,7 (2,06)   | 3,8 (0,46)     |

Таблица 15F. Среднее изменение по сравнению с оценкой до введения дозы\*

|                          |            |                   |            |            |            |                   |            |
|--------------------------|------------|-------------------|------------|------------|------------|-------------------|------------|
| День 10                  | 4,1 (1,77) | 3,8 (0,98)        | 4,1 (0,38) | 4,3 (1,06) | 4,3 (1,01) | 4,3 (1,37)        | 4,4 (0,92) |
| День 11                  | 4,7 (1,50) | 4,0 (0,71)        | 4,1 (0,38) | 4,1 (0,64) | 3,9 (0,94) | 4,2 (0,41)        | 4,6 (1,13) |
| День 12                  | 4,3 (0,76) | 4,4 (1,14)        | 4,7 (1,21) | 4,0 (0,00) | 4,1 (0,83) | 4,8 (1,33)        | 4,0 (1,10) |
| <b>После второй дозы</b> |            |                   |            |            |            |                   |            |
| День 6                   | 3,9 (0,73) | 3,5 (0,78)        | 3,7 (0,75) | 3,6 (0,61) | 4,1 (1,00) | 3,6 (0,77)        | 3,8 (0,73) |
| День 7                   | 3,8 (0,38) | <b>3,2 (0,75)</b> | 3,7 (0,70) | 3,9 (1,04) | 3,8 (0,41) | <b>3,5 (0,71)</b> | 4,1 (0,27) |
| День 8                   | 3,8 (0,67) | 3,9 (0,38)        | 3,7 (0,63) | 3,6 (0,70) | 4,0 (0,43) | 3,9 (0,35)        | 3,7 (0,90) |
| День 9                   | 4,3 (0,49) | 4,0 (0,58)        | 4,1 (0,38) | 3,8 (0,42) | 3,8 (0,60) | 4,4 (1,06)        | 3,9 (0,83) |
| День 10                  | 4,0 (0,00) | 3,6 (0,89)        | 4,0 (0,00) | 3,7 (0,48) | 3,9 (0,54) | 4,2 (0,41)        | 3,9 (0,35) |
| День 11                  | 4,0 (0,00) | 3,2 (1,30)        | 4,0 (0,00) | 3,8 (0,46) | 3,7 (0,47) | 4,3 (1,37)        | 3,8 (0,41) |
| День 12                  | 3,9 (0,69) | 4,0 (0,00)        | 4,2 (0,41) | 4,0 (0,00) | 3,9 (0,33) | 3,7 (0,82)        | 3,6 (0,89) |

\* Среднее изменение относится к среднему значению двух показателей изменения через 2 часа после введения дозы от соответствующих показателей до введения дозы. Цифры, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистически значимое отличие от плацебо ( $p < 0,05$ ).

[0698] Шкала ажитации и спокойствия (ACES): общий балл по шкале ACES в дни 6-12 после первого и второго нанесения пленки дексмететомидина гидрохлорида на слизистую оболочку полости рта показан в таблице 15F. Средние оценки от наблюдателей были в пределах 3 (легкое возбуждение), 4 (норма) и 5 (легкое спокойствие), с небольшими значительными различиями в зависимости от дозы дексмететомидина гидрохлорида в виде пленки для слизистой оболочки полости рта.

#### Концентрация препарата и фармакокинетика

[0699] Количественное определение дексмететомидина проводилось в образцах плазмы, собранных в дни 6 и 12, в выбранные временные точки (до введения дозы, через 2 часа, 6 часов и 12 часов после введения дозы). Результаты, представленные в таблице 15G, показали общую тенденцию дозозависимого увеличения концентрации по мере увеличения дозы от 30 мкг до 240 мкг. Средние концентрации снижались со временем между 2-часовой и 12-часовой временными точками при всех уровнях дозы.

[0700] Таблица 15G1: Концентрации дексмететомидина гидрохлорида в плазме при использовании пленки для слизистой оболочки полости рта (популяция оценки)

| Параметр<br>(Единица)   | Визит         | Момент<br>времени<br>и<br>Статистика      | 30 мкг<br>(N=17)  | 60 мкг<br>(N=17)   | 90 мкг<br>(N=21)   | 120 мкг<br>(N=19)  | 180 мкг<br>(N=21)   | 240 мкг<br>(N=15)   |
|---|---------------|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Пленка дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта (нг/л)</b> | <b>День 6</b> | <b>До введения дозы 1</b>                 |                   |                    |                    |                    |                     |                     |
|   |               | n   | 17                | 17                 | 19                 | 19                 | 21                  | 15                  |
|   |               | Среднее значение (CO)                     | 0,00<br>(0,000)   | 0,00<br>(0,000)    | 2,48<br>(8,955)    | 0,36<br>(1,588)    | 1,36<br>(6,210)     | 1,68<br>(6,504)     |
|   |               | G <sub>mean</sub>                         |                   |                    | 18,23              | 6,92               | 28,46               | 25,19               |
|   |               | Медиана                                   | 0,00              | 0,00               | 0,00               | 0,00               | 0,00                | 0,00                |
|   |               | Мин., макс.                               | 0,0, 0,0          | 0,0, 0,0           | 0,0, 38,6          | 0,0, 6,9           | 0,0, 28,5           | 0,0, 25,2           |
|   |               | КВ (%)                                    |                   |                    | 360,7              | 435,9              | 458,3               | 387,3               |
|   |               | <b>Через 2 часа после введения дозы 1</b> |                   |                    |                    |                    |                     |                     |
|   |               | n   | 17                | 16                 | 19                 | 18                 | 21                  | 15                  |
|   |               | Среднее значение (CO)                     | 44,56<br>(16,852) | 105,96<br>(52,558) | 138,90<br>(69,779) | 169,05<br>(61,609) | 362,59<br>(103,417) | 346,79<br>(127,803) |
|   |               | 41,69                                     | 91,38             | 121,38             | 161,14             | 349,12             | 324,23              |                     |

|   |  |                       |                       |                       |                       |                     |                         |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
|   | Gmean                                      |                       |                       |                       |                       |                     |                         |
|   | Медиа<br>на                                | 41,23                 | 100,85                | 133,67                | 160,73                | 322,52              | 326,09                  |
|   | Мин.,<br>макс.                             | 18,0,<br>80,9         | 17,2,<br>202,0        | 33,7,<br>330,8        | 89,3,<br>373,3        | 223,8,<br>544,7     | 155,4,<br>620,3         |
|   | КВ<br>(%)                                  | 37,8                  | 49,6                  | 50,2                  | 36,4                  | 28,5                | 36,9                    |
|   | <b>Через 6 часа после введения дозы 1</b>  |                       |                       |                       |                       |                     |                         |
|   | n  | 14                    | 14                    | 19                    | 19                    | 21                  | 15                      |
|   | Средне<br>е<br>значен<br>ие (CO)           | 21,60<br>(17,530<br>) | 46,97<br>(30,117<br>) | 45,67<br>(38,153<br>) | 70,66<br>(39,983<br>) | 152,47<br>(108,590) | 161,09<br>(88,372<br>)  |
|   | Gmean                                      | 16,85                 | 39,07                 | 33,88                 | 61,12                 | 123,59              | 140,80                  |
|   | Медиа<br>на                                | 13,94                 | 40,61                 | 40,31                 | 61,78                 | 132,56              | 138,58                  |
|   | Мин.,<br>макс.                             | 7,2,<br>59,5          | 10,6,<br>124,7        | 9,1,<br>157,3         | 18,6,<br>185,0        | 31,3, 502,7         | 52,0,<br>330,8          |
|   | КВ<br>(%)                                  | 81,2                  | 64,1                  | 83,5                  | 56,6                  | 71,2                | 54,9                    |
| <b>Пленка<br/>дексметет<br/>омидина<br/>для<br/>слизистой<br/>оболочки<br/>полости<br/>рта (нг/л)</b> | <b>Через 12 часа после введения дозы 1</b> |                       |                       |                       |                       |                     |                         |
|   | n  | 7                     | 8                     | 7                     | 14                    | 17                  | 14                      |
|   | Средне<br>е<br>значен<br>ие (CO)           | 29,99<br>(30,637<br>) | 28,67<br>(24,967<br>) | 41,99<br>(36,820<br>) | 78,13<br>(87,334<br>) | 102,57<br>(129,498) | 120,01<br>(141,85<br>9) |
|   |  | 17,80                 | 21,72                 | 31,38                 | 36,67                 | 50,61               | 57,95                   |

|   |                |   |                       |                        |                        |                        |                         |                        |
|---|----------------|---|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|   |                | Gmean                                     |                       |                        |                        |                        |                         |                        |
|   |                | Медиа<br>на                               | 10,66                 | 19,88                  | 33,00                  | 34,71                  | 30,66                   | 50,07                  |
|   |                | Мин.,<br>макс.                            | 5,9,<br>81,7          | 8,5,<br>83,6           | 8,3,<br>119,3          | 6,8,<br>281,7          | 10,5, 473,4             | 10,0,<br>431,4         |
|   |                | КВ<br>(%)                                 | 102,2                 | 87,1                   | 87,7                   | 111,8                  | 126,3                   | 118,2                  |
|   |                |   |                       |                        |                        |                        |                         |                        |
| <b>Пленка<br/>дексмедет<br/>омидина<br/>для<br/>слизистой<br/>оболочки<br/>полости<br/>рта (нг/л)</b> | <b>День 12</b> | <b>До введения дозы 1</b>                 |                       |                        |                        |                        |                         |                        |
|   |                | n   | 3                     | 4                      | 4                      | 8                      | 9                       | 6                      |
|   |                | Средне<br>е<br>значен<br>ие (СО)          | 52,38<br>(27,710<br>) | 28,12<br>(26,864<br>)  | 11,96<br>(2,514<br>)   | 35,72<br>(35,834<br>)  | 23,26<br>(15,268<br>)   | 60,70<br>(32,058<br>)  |
|   |                | Gmean                                     | 45,70                 | 21,13                  | 11,74                  | 25,01                  | 19,41                   | 52,12                  |
|   |                | Медиа<br>на                               | 66,37                 | 17,11                  | 12,48                  | 31,78                  | 18,34                   | 61,85                  |
|   |                | Мин.,<br>макс.                            | 20,5,<br>70,3         | 10,2,<br>68,0          | 8,6,<br>14,3           | 7,4,<br>119,7          | 6,2, 56,9               | 17,9,<br>100,2         |
|   |                | КВ<br>(%)                                 | 52,9                  | 95,6                   | 21,0                   | 100,3                  | 65,7                    | 52,8                   |
|   |                | <b>Через 2 часа после введения дозы 1</b> |                       |                        |                        |                        |                         |                        |
|   |                | n   | 7                     | 5                      | 6                      | 8                      | 9                       | 6                      |
|   |                | Средне<br>е<br>значен                     | 66,63<br>(25,386<br>) | 149,99<br>(57,523<br>) | 106,80<br>(42,913<br>) | 193,19<br>(35,391<br>) | 324,33<br>(156,251<br>) | 469,96<br>(67,792<br>) |

|  |                                  |                       |                       |                       |                       |                    |                         |
|--|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|
|  | ие (CO)                          |                       |                       |                       |                       |                    |                         |
|  | Gmean                            | 63,10                 | 142,66                | 99,07                 | 190,34                | 287,69             | 466,27                  |
|  | Медиа<br>на                      | 66,75                 | 131,36                | 104,93                | 191,48                | 271,47             | 446,20                  |
|  | Мин.,<br>макс.                   | 40,6,<br>117,6        | 98,5,<br>248,6        | 47,0,<br>175,2        | 144,8,<br>250,0       | 93,4, 566,1        | 405,7,<br>600,4         |
|  | КВ<br>(%)                        | 38,1                  | 38,4                  | 40,2                  | 18,3                  | 48,2               | 14,4                    |
| <b>Через 6 часа после введения дозы 1</b>                                  |                                  |                       |                       |                       |                       |                    |                         |
|  | n                                | 7                     | 5                     | 6                     | 8                     | 9                  | 5                       |
|  | Средне<br>е<br>значен<br>ие (CO) | 22,25<br>(22,731<br>) | 71,33<br>(32,487<br>) | 31,83<br>(36,700<br>) | 76,33<br>(48,282<br>) | 89,57<br>(41,688)  | 180,25<br>(155,70<br>7) |
|  | Gmean                            | 17,16                 | 66,00                 | 21,55                 | 63,56                 | 81,75              | 145,57                  |
|  | Медиа<br>на                      | 14,78                 | 64,33                 | 18,79                 | 65,44                 | 74,53              | 116,69                  |
|  | Мин.,<br>макс.                   | 10,8,<br>73,5         | 37,1,<br>124,2        | 7,3,<br>105,6         | 21,8,<br>173,4        | 49,6, 166,6        | 81,0,<br>456,8          |
|  | КВ<br>(%)                        | 102,2                 | 45,5                  | 115,3                 | 63,3                  | 46,5               | 86,4                    |
| <b>Пленка<br/>дексмедет<br/>омидина<br/>для<br/>слизистой<br/>оболочки</b> |                                  |                       |                       |                       |                       |                    |                         |
| <b>Через 12 часа после введения дозы 1</b>                                 |                                  |                       |                       |                       |                       |                    |                         |
|  | n                                | 3                     | 5                     | 3                     | 6                     | 8                  | 6                       |
|  | Средне<br>е<br>значен            | 13,25<br>(12,293<br>) | 12,32<br>(6,769)      | 76,83<br>(49,915<br>) | 57,48<br>(40,580<br>) | 90,40<br>(195,986) | 51,33<br>(64,802<br>)   |

|                           |             |           |           |             |             |            |             |  |
|---------------------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|--|
| <b>полости рта (нг/л)</b> | ие (CO)     |           |           |             |             |            |             |  |
|                           | Gmean       | 10,12     | 10,88     | 66,21       | 44,29       | 24,73      | 33,04       |  |
|                           | Медиа на    | 6,46      | 12,33     | 64,88       | 51,25       | 17,58      | 25,97       |  |
|                           | Мин., макс. | 5,9, 27,4 | 6,0, 22,5 | 34,0, 131,6 | 16,6, 112,2 | 5,6, 573,8 | 13,0, 182,3 |  |
|                           | КВ (%)      | 92,8      | 54,9      | 65,0        | 70,6        | 216,8      | 126,3       |  |

CV = коэффициент вариации; макс. = максимум. Мин. = минимум; CO = стандартное отклонение

### Выводы

[0701] Основная цель настоящего исследования заключалась в оценке безопасности нового состава дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта (т. е. пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта). Вторичной целью было оценить предварительную эффективность пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта для лечения симптомов отмены опиоидов. Что касается безопасности, то как самостоятельно сообщаемые, так и наблюдаемые врачом (например, отклонения от нормы в лабораторных анализах) ТЕАЕ были нечастыми и легкими, и ни один из них не привел к прекращению участия в исследовании. По сравнению с плацебо, более высокие дозы дексмететомидина увеличивали частоту гипотензии, ортостатической гипотензии и сонливости.

[0702] Сердечно-сосудистые НЯ были легкими и временными, ни одно из них не требовало медицинского вмешательства. Случаи сонливости не вызвали у участников расстройства сознания или необходимости медицинского вмешательства. Кроме того, по оценке ACES не было клинически значимого седативного эффекта, оцененного наблюдателями.

[0703] Частота и тяжесть этих ТЕАЕ были ниже, чем сообщалось в предыдущих исследованиях с лофексидином, единственным одобренным FDA препаратом для лечения синдрома отмены опиоидов.



[0704] Профиль безопасности, наблюдаемый для диапазона доз пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта, протестированного в текущем исследовании, позволяет предположить, что более высокие дозы могут быть изучены для большей эффективности. Тем не менее, текущее исследование подтвердило применимость пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта для лечения синдрома отмены опиоидов. По сравнению с плацебо более высокие дозы пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта (120, 180 и 240 мг два раза в день) снижали показатели по шкалам COWS и SOWS. Кроме того, более тщательное изучение отдельных пунктов COWS и SOWS выявило улучшение симптоматики отмены, обычно не наблюдаемой при применении лофексидина, включая бессонницу, тревожность и раздражительность. Безопасность, переносимость и предварительная эффективность, наблюдаемые в текущем исследовании, свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшей разработки пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта (оромукозального дексмететомидина) для лечения отмены опиоидов. В настоящее время только один препарат одобрен FDA для применения по данному показанию, лофексидин. Клиническая полезность лофексидина была частично основана на его улучшенном профиле безопасности по сравнению с клонидином, который использовался не по прямому назначению для этого показания в течение многих лет. В текущем исследовании пленка дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта уменьшала тяжесть отмены опиоидов в дозах, вызывающих меньше сердечно-сосудистых побочных эффектов, которые являются основными проблемами при лечении лофексидином (например, ортостатическая гипотензия, брадикардия, головокружение, сонливость). Кроме того, уникальные эффекты лечения включали уменьшение бессонницы, тревожности и раздражительности, которые часто требуют совместного назначения снотворных и анксиолитиков с лофексидином. Таким образом, у индивидуумов с опиоидной зависимостью, перенесших контролируруемую отмену опиоидов, пленка дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта была безопасной, хорошо переносимой и снижала тяжесть синдрома отмены. Таким образом, пленка дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта может оказаться эффективным лекарственным средством с

новыми лечебными свойствами, поэтому необходимы дальнейшие испытания и клиническая разработка.

**Пример 6. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы Ib/II по определению дозы, эффективности и безопасности в виде пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта для лечения пациентов, госпитализированных в ICU с делирием и агитацией.**

#### Основные цели

1. Оценить влияние дексмететомидина в виде пленки для слизистой оболочки полости рта на параметры сердечно-сосудистой системы, включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений и интервал QTc, у госпитализированных пациентов с гиперактивным делирием.
2. Оценить частоту возникновения других побочных эффектов после применения пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в той же группе пациентов.
3. Изучить влияние в виде пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта на агитацию и тяжесть делирия
4. Определить оптимальную дозу дексмететомидина, которая эффективно снижает агитацию и выраженность делирия, при этом не вызывая значительных побочных эффектов.

#### Диагноз и основные критерии приемлемости

##### *Критерии включения*

1. Взрослые пациенты, госпитализированные в соматическое или хирургическое отделение интенсивной терапии в MGH
2. Диагноз делирия, поставленный в соответствии с критериями DSM-5 (DSM-5) лицензированным психиатром

3. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup> включительно на момент скрининга
4. Вес не менее 60 кг (132 фунта) на момент скрининга
5. Достаточно физически здоров для приема пленку дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта, по мнению исследовательской и клинической команды

#### *Критерии невключения*

1. Согласно задокументированным клиническим данным или отчету исследовательской команды, пациент имеет следующие диагностированные состояния:
  - Деменция
  - Значимое травматическое повреждение головного мозга
  - Инсульт в анамнезе со стойкими неврологическими нарушениями
2. Наличие любого из следующих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний
  - Синдром слабости синусового узла
  - Частота сердечных сокращений в покое < 55 ударов в минуту или систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст. или > 160 мм рт. ст., или диастолическое АД <70 мм рт. ст. или > 95 мм рт. ст. при включении в исследование и до введения дозы.
  - Признаки ишемии сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 отведениях
  - Скорректированный интервал QT > 450 мс
  - Наличие постоянного кардиостимулятора
3. Согласно медицинской карте (записи, текущий прием лекарственных средств, схемы):
  - AV-блокада второй степени (или выше) без кардиостимулятора
  - Известная аллергия или нежелательная реакция на дексмететомидин

- Текущее применение дексмететомидина
4. Невозможность в виде приема дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта из-за сильной ажитации, неврологических нарушений, статуса NPO или по другой причине.
  5. Печеночная недостаточность (функциональные пробы печени более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)
  6. Тяжелая почечная недостаточность (GFR < 30 мл/мин или нахождение пациента на диализе)
  7. Вес < 60 кг
  8. Беременность (у женщин; анализ сыворотки или мочи на hCG)
  9. Отсутствие свободного владения английским языком
  10. Предшествующее включение в исследование с получением исследуемого препарата во время настоящей или предыдущей госпитализации

*Оценка критериев включения:*

[0705] Критерии включения и невключения будут оцениваться поэтапно. Прежде чем обратиться к участникам/суррогатным лицам, персонал исследовательского центра просмотрит электронную медицинскую карту, чтобы оценить исключаяющие состояния, и обсудит с клиническими командами, если вопрос о наличии или отсутствии таких состояний является нерешенным. Только те пациенты, которые явно не соответствуют критериям невключения, будут дополнительно оцениваться психиатром-исследователем на предмет соответствия критериям включения и невключения.

[0706] В частности, психиатр-исследователь подтвердит диагноз делирия путем изучения медицинской документации, оценки состояния потенциального участника и обсуждения с клинической командой стационара, если после оценки останутся какие-либо вопросы относительно диагноза. Делирий будет диагностирован на основе критериев DSM-5:

1. Наблюдается нарушение внимания и сознания.
2. Психическое расстройство развивается в течение короткого периода времени, представляет собой резкое изменение по сравнению с исходным уровнем и

имеет тенденцию колебаться в течение дня.

3. Возникают дополнительные когнитивные нарушения.
4. Наличие расстройства невозможно лучше объяснить фоновым нейрокогнитивным нарушением (например, деменцией).
5. Нарушения не возникают на фоне резко сниженного уровня возбуждения (например, комы).
6. Имеются данные о том, что нарушение является прямым физиологическим следствием другого медицинского состояния, интоксикации или отмены веществ, воздействия токсина или вызвано множественными причинами.

[0707] Этот клинический диагноз будет поставлен в контексте психиатрической и когнитивной оценки, включая тесты на ориентацию, внимание и память у постели пациента.

[0708] Если пациент соответствует критериям делирия, психиатр-исследователь затем проанализирует медицинскую карту пациента и поговорит с клинической командой стационара, чтобы определить, есть ли какие-либо критерии невключения. Чтобы убедиться, что клиническая команда считает, что участник с медицинской точки зрения способен переносить дексмететомидин, их спросят, считают ли они участника подходящим для внутривенного введения дексмететомидина, если у него/ее возникнет агитация. Если участники соответствуют диагностическим критериям делирия и не соответствуют каким-либо критериям невключения, они будут считаться подходящими для включения в исследование.

[0709] После включения в исследование будут проведены лабораторные анализы и записана ЭКГ для подтверждения клинической стабильности до введения лекарственного средства. Если у участника возникнет агитация сразу после включения в исследование и подтверждения клинической стабильности, участник может быть рандомизированным для получения исследуемого препарата. Если у участника нет признаков агитации, его будут ежедневно контролировать на предмет возникновения агитации ( $RASS \geq 1$ ) и рандомизировать только в случае/после развития агитации. В то время как пациенты с агитацией или без нее будут иметь возможность участвовать в исследовании, пленку с дексмететомидином получают

только те участники, у которых возникнет ажитация.

Процедуры исследования

*А. Сбор данных и мониторинг*

[0710] Первичный скрининг и сбор данных. Как уже отмечалось, перед включением в исследование психиатры-исследователи будут оценивать пациента на предмет соответствия критериям включения и невключения посредством краткого просмотра медицинской документации, обсуждения с первичной командой лечащих клиницистов, диагностической оценки (критерии DSM-5) и оценки способности принимать решения. Для включенных субъектов, с целью сбора исходных характеристик будут рассмотрены медицинские карты (Таблица 17 – график процедур).

[0711] Дополнительный скрининг на предмет соответствия критериям получения исследуемого препарата. После включение в исследование будут проводиться лабораторные анализы, включая комплексную метаболическую панель (глюкоза, натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, кальций, углекислый газ, магний, азот мочевины крови, креатинин, мочевая кислота, неорганический фосфор), а также исследования функции печени (щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза) [AST], аланинаминотрансфераза [ALT], гамма-глутамилтрансфераза, общий билирубин.

[0712] Кроме того, будет проводиться анализ на сывороточный хорионический гонадотропин человека (ЭКГ; только для участников женского пола). Если указанные выше лабораторные исследования уже были проведены во время этой госпитализации, новые образцы отбираться не будут, если только не произошло изменение клинического состояния, которое могло бы повлиять на них. Наконец, будет записана стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Оцениваемые параметры ЭКГ будут включать частоту сердечных сокращений и PR, QRS, QT и QTc с коррекцией Базетта (QTcB) и Фридеричии (QTcF). QTcF будет считаться стандартным интервалом QTc для оценки любых изменений QTc в ответ на исследуемое лекарственное средство. ЭКГ будут интерпретироваться исследователем, и, если необходимо, по медицинскому заключению главного исследователя или

уполномоченного лица, результаты будут подтверждаться кардиологом, реаниматологом или анестезиологом. Введение исследуемого лекарственного средства не будет происходить до тех пор, пока не будут получены результаты всех необходимых лабораторных исследований и не будет подтверждено соответствие участника критериям получения исследуемого препарата.

**[0713] Мониторинг за развитием ажитации:** Ежедневно в течение рабочей недели участник будет оцениваться представителем исследовательской команды с помощью ричмондской шкалы седации-ажитации (RASS). Если/когда у участника обнаруживается значительная ажитация (определяемая по баллу RASS  $\geq 1$ ), участник будет проходить процедуры мониторинга исходного уровня и будет рандомизирован для получения одного из двух видов лечения.

**[0714] Рандомизация:** Участники будут рандомизированы для сублингвального получения 20 мкг или 60 мкг дексмететомидина. Поскольку дексмететомидин доступен в форме пленок по 10 и 60 мкг, те, кому будет назначено 20 мкг, получат две пленки по 10 мкг, а те, кому будет назначено 60 мкг, получат пленку 60 мкг и пленку плацебо, чтобы гарантировать заслепление персонала и участников. Участники будут получать повторную дозу каждые 30 минут до трех дополнительных доз, что приведет к максимальным дозам 80 мкг и 240 мкг соответственно. Как исследователи, так и клиницисты будут заслеплены относительно группы участников, и только фармацевт исследования будет знать дозу лекарственного средства в пленках.

**[0715] Мониторинг на исходном уровне.** После включения участников, исследовательская группа будет записывать исходные показатели частоты сердечных сокращений, артериального давления и насыщения кислородом. Будет записана ЭКГ и измерен QTcF. Затем врач оценит состояние пациента с помощью шкал RASS и DRS-R-98 с целью измерения исходной ажитации и тяжести делирия соответственно.

**[0716] Введение лекарственного средства.** Пленку с дексмететомидином для слизистой оболочки полости рта будет вводить врач-исследователь или медсестра-исследователь в соответствии с инструкциями производителя. В частности, пленка будет помещена в рот участника. Участники будут проинструктированы держать

пленку во рту, пока она не растворится. Если участник не может держать лекарственное средство во рту (например, выплевывает его), повторная доза участнику назначена не будет. Введение дексмететомидина будут повторять каждые 30 минут, если у участника сохраняется ажитация ( $RASS \geq 1$ ) и он не соответствует критериям прекращения приема со стороны сердечно-сосудистой системы. Время введения и максимальные дозы лекарственного средства приведены в Таблице 16.

**Таблица 16.** Время введения и максимальные дозы лекарственного средства

| Группа | Время введения (мин) |        |        |        | Общая доза |
|--------|----------------------|--------|--------|--------|------------|
|        | 0                    | 30     | 60     | 90     |            |
| 20 мкг | 20 мкг               | 20 мкг | 20 мкг | 20 мкг | 80 мкг     |
| 60 мкг | 60 мкг               | 60 мкг | 60 мкг | 60 мкг | 240 мкг    |

**[0717] Мониторинг побочных эффектов.** Частота сердечных сокращений, артериальное давление, насыщение кислородом, применение дополнительного кислорода и применение прессоров будут постоянно контролироваться и записываться каждые 30 минут в карту участника Epic или с помощью телеметрического монитора /автоматической манжеты для измерения артериального давления в течение 6 часов после первичного приема лекарственного средства (исходный уровень; Время 0). ЭКГ будет выполняться через 1,5, 3, 4,5 и 6 часов, а интервал QTc будет рассчитываться по формуле Фридерии, как описано выше. Персонал исследовательского центра также будет наблюдать за участником и разговаривать с медсестрой через 6 часов для оценки любых других побочных эффектов/жалоб, которые пациент мог иметь в течение времени после введения лекарственного средства. Побочные эффекты/жалобы будут надлежащим образом оценены с учетом перечня побочных эффектов дексмететомидина, о которых сообщалось в ходе периода постмаркетингового наблюдения.

**[0718] Мониторинг тяжести ажитации и делирия.** Персонал исследовательского центра (координатор исследования, медсестра или психиатр-исследователь) будет оценивать пациента по шкале RASS каждые 30 минут (до 6 часов после исходного уровня) для контроля ажитации. Оценка по шкале DRS-R-98 будет выполняться врачом-исследователем через 1, 2, 3, 4 и 6 часов после исходного уровня для оценки





|                         |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Насыщение кислородом    |  | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Электрокардиограмма     |  | X |   |   |   | X |   |   | X |   |   | X | X |
| Другие побочные эффекты |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X |

### Исследуемые препараты

[0720] В этом исследовании авторы будут вводить лекарственное средство в форме пленки для слизистой оболочки полости рта (рассасывается сублингвально) в дозе 20 или 60 мкг (при повторном введении участники могут получить суммарно до 80 мкг или 240 мкг соответственно).

### Сбор данных

[0721] **Исходные данные.** Перед введением дексмедетомидина врач-исследователь проведет оценки RASS и DRS-R-98 для установления уровня агитации и тяжести бреда. Частота сердечных сокращений, артериальное давление и насыщение кислородом будут записываться с телеметрического монитора участника и с использованием автоматической манжеты для измерения артериального давления. В конце, будет записана ЭКГ, и врач-исследователь рассчитает интервал QTc.

[0722] **Параметры сердечно-сосудистой системы и побочные эффекты.** После введения дексмедетомидина частота сердечных сокращений, артериальное давление и насыщение кислородом будут регистрироваться каждые 30 минут с помощью телеметрического монитора или карты Eris. Основываясь на результатах предыдущих исследований, авторы будут проводить мониторинг следующих побочных эффектов:

1. Брадикардия – частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту (или снижение частоты сердечных сокращений на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем, если исходная частота сердечных сокращений < 70 ударов в минуту)
2. Гипотензия – систолическое артериальное давление < 95 мм рт. ст. (или снижение систолического артериального давления на  $\geq 20\%$  от исходного уровня, если исходное систолическое артериальное давление < 120 мм рт. ст.),

или добавление или повышение дозы вазопрессоров

3. Тахикардия – частота сердечных сокращений  $> 100$  ударов в минуту (или повышение частоты сердечных сокращений на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем, если исходная частота сердечных сокращений  $> 83$  ударов в минуту)
4. Гипертензия – систолическое артериальное давление  $> 160$  мм рт. ст. (или повышение систолического артериального давления на  $\geq 20\%$  по сравнению с исходным уровнем, если исходное систолическое артериальное давление  $> 133$  мм рт. ст.)
5. Гипоксия – насыщение кислородом  $< 90\%$  (или снижение абсолютного значения насыщения кислородом на  $\geq 5\%$ , если исходное насыщение кислородом менее  $95\%$ ), или увеличение количества подачи дополнительного кислорода, необходимого для поддержания насыщения кислородом  $> 90\%$
6. Изменения ЭКГ (включая удлинение интервала QTc) — параметры ЭКГ будут включать частоту сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS, интервал QT и интервал QTc (коррекция частоты с помощью методов QTcB и QTcF). Будут представлены обобщенные результаты ЭКГ и изменения по сравнению с исходным уровнем. Количество и процент участников с увеличением интервала QTc от исходного уровня до 90-минутного момента времени ЭКГ будут обобщены с применением следующих категорий изменений:
  - a. Увеличение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем от  $>30$  до  $\leq 60$  мс
  - b. Увеличение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем  $>60$  мс

[0723] Кроме того, значения QTc будут обобщены по полу от нормального до удлиненного в соответствии с рекомендациями Комитета по патентованным лекарственным средствам (CPMP), которые следует учитывать при оценке возможного удлинения интервала QT, что приведено в Таблице 18.

**Таблица 18.** Интервалы QTcF: верхние и нижние пределы нормальных,

пограничных и удлинённых

| интервалов  | Мужчины                       | Женщины                       |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Нормальные  | $\leq 430$ мс                 | $\leq 450$ мс                 |
| Пограничные | от $>430$ до $\leq 450$<br>мс | от $>450$ до $\leq 470$<br>мс |
| Удлинённые  | $>450$ мс                     | $>470$ мс                     |

Примечание. В соответствии с рекомендациями CPMR.

[0724] Точно так же количество и процент участников с абсолютными значениями интервала QTc выше определенных пороговых значений будут обобщены по полу с учетом следующих пределов в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH) E14:

- Интервал QTc от  $>450$  до  $\leq 480$  мс
- Интервал QTc  $>480$  мс
- Интервал QTc  $\geq 500$  мс

[0725] Будет предоставлен список участников с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем от 30 до 60 мс и  $\geq 60$  мс. Спонсору также будет предоставлен список участников с патологически измененными значениями интервала QTc (от  $>450$  мс до  $<500$  мс и  $\geq 500$  мс).

[0726] Побочные эффекты, не связанные с сердечно-сосудистой системой. В ходе заключительной оценки (через 6 часов после первой дозы лекарственного средства) участникам будет задан следующий вопрос: «Замечали ли вы какие-либо новые физические проблемы или побочные эффекты после приема исследуемого лекарства?» Кроме того, медсестре, которая в большей мере ухаживала за участником, будет задан вопрос о том, были ли у пациента признаки или симптомы новых заболеваний или побочных эффектов (например, ригидность мышц, тремор, сыпь) после введения лекарственного средства, с использованием при этом контрольного перечня побочных эффектов, о которых сообщалось в периоде пост-маркетингового наблюдения.

Влияние на ажитацию и степень тяжести делирия

[0727] **Ажитация.** Ажитацию будут измерять с помощью шкалы RASS, состоящей из 10 пунктов, для количественной оценки уровней сознания и ажитации. Это валидированное измерение можно провести менее чем за одну минуту, и оно имеет четкие определения уровней возбуждения/ажитации. Оценка RASS будет проводиться на исходном уровне и каждые 30 минут (до 6 часов после исходного уровня) координатором исследования, медсестрой-исследователем или психиатром-исследователем.

[0728] **Тяжесть делирия.** Для оценки тяжести делирия будут применять DRS-R-98. Эту шкалу из 16 пунктов можно применять для скрининга/диагностики делирия, но она также включает 13 пунктов для оценки тяжести делирия. Указанная шкала является надежной и была валидирована у пациентов с делирием. Оценка по этой шкале будет проводиться врачом-исследователем на исходном уровне, а затем через 1, 2, 3, 4 и 6 часов после первичного введения дексметомидина.

**Пример 7. Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, исследование фазы 2 с возрастающей начальной дозой для изучения безопасности и эффективность пленки с дексметомидином гидрохлоридом для применения на слизистой оболочке полости рта при ажитации, ассоциированной с делирием у пациентов в ICU.**

### Цели

#### *Первичная цель*

[0729] Определить оптимальную начальную дозу пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта (StartD), которая будет безопасно и эффективно уменьшать ажитацию, ассоциированную с делирием, у пациентов в ICU с использованием ричмондская шкала седации-ажитации (RASS).

Первичная конечная точка: идентификация дозы, приводящей к падению RASS на 2 балла или более через 2 часа после введения начальной дозы, при этом исходная оценка по шкале RASS не  $\leq$  -3.

#### *Вторичные цели*

- Определить наиболее раннее время, когда наблюдается значительное

воздействие на агитацию.

- Вторичная конечная точка: Самое раннее время, когда наблюдается снижение по шкале RASS на 2 балла после введения начальной дозы.
- Оценить влияние пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта на общее улучшение делирия, измеренное по суммарному баллу по шкале CAM-ICU-7 во время пребывания в отделении интенсивной терапии.
- Определить безопасность и переносимость пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо по гемодинамическим/КВ параметрам (включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений и интервал QTc) и нежелательным явлениям
- Оценить ФК пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта у этих субъектов.

#### *Исследовательские цели*

[0730] Определить общее клиническое улучшение после введения препарата по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I).

#### *Дизайн исследования*

[0731] Это исследование предназначено для определения и оценки оптимальной начальной дозы пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта (StartD), которая безопасно и эффективно уменьшает агитацию, ассоциированную с делирием, у пациентов в отделении интенсивной терапии с использованием Ричмондской шкалы седации-ажитации (RASS).

[0732] Это исследование с возрастающей адаптивной дозой, в котором оценивается безопасность и эффективность четырех потенциальных доз пленки дексметомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта (120 мкг, 180 мкг, 240 мкг и 300 мкг) в снижении уровня агитации у взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии с делирием. Для субъектов в возрасте 65 лет и старше потенциальные дозы будут снижены на 50%, чтобы снизить вероятность НЯ в этой популяции. Целью этого клинического исследования является определение

оптимально безопасной и эффективной начальной дозы пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта.

*Адаптивный дизайн с возрастающей начальной дозой*

[0733] Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по подбору стартовой дозы, оценивающее безопасность, эффективность, переносимость и ФК пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта в четырех потенциальных когортах стартовых доз для снижения уровня агитации, ассоциированной с делирием в условиях отделения интенсивной терапии. Каждая когорта будет состоять из 20 мужчин и женщин в возрасте  $\geq 18$  лет.

[0734] Когорты будут набираться последовательно в соответствии с дизайном с повышением дозы. В первоначальной когорте будет вводиться начальная доза 120 мкг, а последующие когорты будут набираться после тщательного анализа данных по безопасности предыдущих когорт для обеспечения приемлемой безопасности и переносимости. Кроме того, пациенты, которые будут включены в это исследование, пройдут исследование в условиях отделения интенсивной терапии и будут находиться под тщательным наблюдением.

[0735] Оценка четырех начальных доз пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо будет проводиться в соответствии со следующим планом возрастающих доз:

Когорта 1: 120 мкг (одна пленка 120 мкг) или плацебо (1 пленка плацебо).

Когорта 2: 180 мкг (одна пленка 180 мкг) или плацебо (1 пленка плацебо).

Когорта 3: 240 мкг (две пленки по 120 мкг) или плацебо (2 пленки плацебо).

Когорта 4: 300 мкг (одна пленка 120 мкг и одна пленка 180 мкг) или плацебо (2 пленки плацебо)

[0736] Для субъектов в возрасте 65 лет и старше, включенных в каждую из этих когорт, доза будет снижена на 50% в соответствии с маркировкой препарата Prescedex (препарат сравнения). Для субъектов в возрасте 65 лет и старше оценка четырех начальных доз по сравнению с плацебо будет проводиться в соответствии со следующим планом возрастающих доз:

[0737] Когорта 1: 60 мкг (пленка 120 мкг, разрезанная пополам) или плацебо ( $\frac{1}{2}$

пленки плацебо).

[0738] Когорта 2: 90 мкг (пленка 180 мкг, разрезанная пополам) или плацебо (½ пленки плацебо)

[0739] Когорта 3: 120 мкг (одна пленка 120 мкг) или плацебо (1 пленка плацебо)

[0740] Когорта 4: 150 мкг (одна пленка 180 мкг, разрезанная пополам, и одна пленка 120 мкг, разрезанная пополам) или плацебо (2 половинки пленки плацебо).

[0741] Соотношение дексмететомидина и плацебо в каждой когорте составляет 3:1.

[0742] Повышение дозы будет происходить только после того, как результаты предыдущей дозы будут рассмотрены внутренним комитетом по безопасности, состоящим из главного исследователя, медицинского наблюдателя спонсора и директора по развитию. Пациенты, которые будут включены в это исследование, пройдут исследование в условиях отделения интенсивной заштрихованный и будут находиться под тщательным наблюдением.

[0743] Данный дизайн является нарастающим адаптивным дизайном. Дозы, выбранные для тестирования, могут отличаться от указанных, на основании оценки безопасности. Кроме того, когорта или когорты могут быть повторяющимися или дополнительными, чтобы получить больше информации о начальной дозе в отношении переносимости или влияния на снижение баллов по шкале RASS в зависимости от исходного балла по шкале RASS или других факторов.

[0744] Субъектам в возрасте 18 лет и старше (или их законному представителю) будет предложено предоставить письменное информированное согласие (или согласие недееспособного пациента) во время поступления в отделение интенсивной терапии. После подтверждения соответствия критериям включения и невключения субъекты получают первую начальную дозу (пленка дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта или плацебо, способ рандомизации 3:1, соответственно), если исходный балл RASS будет составлять  $\geq +1$ . Последующие дозы могут вводиться с шагом 120 мкг каждые 3-6 часов после введения первой дозы (StartD), только если балл по шкале RASS по-прежнему будет составлять  $\geq +1$ , до максимальной суммарной дозы 960 мкг за 24-часовой период лечения.

[0745] Для субъектов в возрасте 18-64 лет повторное дозирование по мере необходимости, если RASS по-прежнему составляет  $\geq +1$  на когорту, отражает



следующие максимальные уровни (когорты):

- максимум семь доз по 120 мкг на уровне начальной дозы 120 мкг (когорта 1)
- максимум шесть дополнительных доз по 120 мкг на уровне начальной дозы 180 мкг (когорта 2)
- максимум шесть дополнительных доз по 120 мкг на уровне начальной дозы 240 мкг (когорта 3)
- максимум пять дополнительных доз по 120 мкг на уровне начальной дозы 300 мкг (когорта 4).

[0746] Для субъектов в возрасте 65 лет и старше последующие дозы могут начинаться с шагом 60 мкг каждые 3-6 часов после первой дозы, только если балл по шкале RASS остается  $\geq +1$ , до максимальной суммарной дозы 480 мкг за 24-часовой период лечения. Повторное дозирование по мере необходимости для субъектов в возрасте 65 лет и старше отражает следующие максимальные уровни:

- максимум семь дополнительных доз по 60 мкг на уровне начальной дозы 60 мкг (когорта 1)
- максимум шесть дополнительных доз по 60 мкг на уровне начальной дозы 90 мкг (когорта 2)
- максимум шесть дополнительных доз по 60 мкг на уровне начальной дозы 120 мкг (когорта 3)
- максимум пять дополнительных доз по 60 мкг на уровне начальной дозы 150 мкг (когорта 4).

[0747] Титрование (повторная дозировка) может проводиться только в том случае, если субъекты являются гемодинамически стабильными, не имеют гипотензии (систолическое/диастолическое давление должно превышать 90/60), не имеют брадикардии (ЧСС должна превышать 60 ударов в минуту) и не испытывают НЯ. За исключением первой когорты начальной дозы (когорта 1: 120 мкг), каждый последующий уровень дозы будет разрешен после анализа безопасности по результатам исследования когорты с предыдущим уровнем дозы.

[0748] Галоперидол может быть использован в качестве лекарственного препарата для оказания неотложной помощи по решению главного исследователя,

предпочтительно не ранее чем через 4 часа после введения начальной дозы (StartD), с первоначальным внутривенным болюсом галоперидола в дозе от 2,5 до 5 мг. Введение галоперидола можно повторять каждые 30 минут до достижения желаемого уровня спокойствия (RASS от -2 до 0). Субъекты могут получать повторную дозу только в том случае, если гемодинамика является стабильной, нет отклонений на ЭКГ и не наблюдается никаких НЯ. За исключением первой когорты начальной дозы (когорта 1: 120 мкг), каждый последующий уровень дозы был разрешен после анализа безопасности по результатам исследования когорты с предыдущим уровнем дозы.

[0749] Тяжесть ажитации будет оцениваться с помощью шкалы RASS на исходном уровне и в следующие временные точки после введения начальной дозы (StartD): через 10 минут; 20 минут; 30 минут; затем каждые 30 минут в течение 2 часов после введения дозы, затем каждые 4 часа после введения дозы в течение 24-часового периода лечения.

[0750] Наличие и тяжесть делирия будут оцениваться с помощью CAM-ICU и CAM-ICU-7, соответственно, которые будут проводиться на этапе скрининга, до введения дозы и после введения дозы каждые 4 часа после введения начальной дозы (StartD). В случае повторного введения дозы оценка по шкале RASS должна проводиться через 2 часа после каждого повторного введения дозы.

[0751] Безопасность, эффективность и переносимость будут оцениваться в течение всего периода лечения в различных временных точках.

[0752] Мониторинг безопасности будет проводиться после введения первой дозы (StartD) и продолжаться в течение всего периода лечения (24 часа), а также в течение дополнительного 24-часового периода без применения исследуемого препарата. В течение этого периода мониторинга безопасности будут проводиться следующие оценки:

[0753] мониторинг показателей жизненно важных функций каждые 30 минут, пульсоксиметрия каждый час.

[0754] ЭКГ будет контролироваться по телеметрии в соответствии с протоколом отделения интенсивной терапии, формальная полосная ЭКГ будет проводиться при скрининге, через 2, 4 и 8 часов после введения дозы и в конце лечения.

[0755] Мониторинг НЯ с интервалом в 4 часа

[0756] После завершения исследования в когорте наименьшей дозы (когорта 1: 120 мкг или 60 мкг для пациентов в возрасте 65 лет и старше), главный исследователь, медицинский наблюдатель спонсора и директор по развитию проведут анализ безопасности и переносимости. При повышении дозы будут рассмотрены данные по безопасности и переносимости для определения следующей дозы, подлежащей испытанию. Данные по ФК будут анализироваться по мере их получения. В случае серьезных нежелательных явлений (СНЯ) также будет проведен анализ безопасности.

*Критерии прекращения исследования*

[0757] Один или более летальных исходов или 5 или более нелетальных СНЯ; оба случая рассматриваются как связанные с пленкой дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта главным исследователем и спонсором.

*Критерии прекращения исследования для субъектов*

[0758] Значительная реакция со стороны слизистой оболочки полости рта (некроз, кровотечение, инфекция), которая, по мнению главного исследователя, связана с применением пленки во время исследования.

[0759] Стойкая гемодинамическая нестабильность, определяемая как САД < 90 мм рт.ст. или ЧСС < 40 ударов в минуту, если не наблюдается ответ на снижение дозы/задержку.

[0760] Любое НЯ 3-й степени или выше, которое, по мнению главного исследователя, связано с исследуемым препаратом и, по мнению главного исследователя, представляет неприемлемый риск для субъекта.

[0761] Клинически значимые изменения на ЭКГ, возникающие в ходе лечения, по сравнению с исходным уровнем, бради- и тахикардии, QTcF > 500 мсек.

[0762] Субъект, не способный самостоятельно применять пленку дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта или пленку плацебо

*Количество субъектов*

[0763] Двадцать субъектов в каждой когорте будут рандомизированы в соотношении 3:1 - активный препарат:плацебо.

Диагноз и основные критерии приемлемости

*Критерии включения в исследование (информированное согласие)*

[0764] Пациенты мужского и женского пола, госпитализированные в отделение интенсивной терапии,  $\geq 18$  лет, COVID 19 (+) и (-)

[0765] С применением механической вентиляции или без нее

[0766] Субъект или законный представитель (LAR), способный читать, понимать и предоставить информированное согласие или согласие от имени недееспособного пациента

*Критерии включения для рандомизации*

[0767] Положительная оценка по CAM-ICU

[0768] Оценка по шкале RASS  $\geq +1$

[0769] Субъект признан способным к самостоятельному введению сублингвальной или буккальной пленки

*Критерии невключения*

[0770] АВ-блокада II степени типа II или полная блокада сердца, или брадикардия с гемодинамической нестабильностью; гемодинамическая нестабильность определяется как: САД  $< 90$  мм рт.ст. и ЧСС  $\leq 50$  ударов в минуту; применение вазопрессоров умеренной или высокой дозы (этот критерий невключения не распространяется на пациентов, получающих низкую дозу норэпинефрина [5 мкг/кг/мин или менее], эпинефрина [0,1 мкг/кг/мин или менее] или фенилэфрина [100 мкг/кг/мин или менее], или тех, кто находится в процессе отмены вазопрессоров умеренной или высокой дозы); тяжелая желудочковая дисфункция

[0771] Гиперкалиемия, определяемая как уровень калия в сыворотке крови  $> 5,0$  мэкв/л

[0772] Супрессия надпочечников на основании клинических симптомов или измеренного уровня кортизола (уровень утреннего кортизола  $< 10$  мкг/дл)

[0773] Полиурия ( $> 3$  литров мочи в течение 24 часов)

[0774] Клинически значимые изменения на ЭКГ, бради- и тахиаритмии, удлинение QTc  $> 480$  мсек

[0775] Печеночная дисфункция, определяемая как асцит, билирубин  $> 10\%$  выше

верхней границы нормы или печеночные функциональные тесты >3x верхней границы нормы

[0776] Беременность

[0777] Известная аллергия на дексмететомидин или галоперидол.

[0778] Повторные лабораторные исследования по усмотрению главного исследователя.

### Исследуемое лечение

#### *Методика распределения субъектов по группам лечения*

[0779] После подтверждения соответствия критериям субъекты будут рандомизированы для получения пленки с дексмететомидином гидрохлоридом для слизистой оболочки полости рта или пленки с плацебо.

[0780] В каждую из четырех когорт будет включено двадцать (20) новых участников, рандомизированных в соотношении 3:1 пленка дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта: пленка плацебо, т. е. 15 участников будут получать пленку дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта и 5 участников будут получать пленку плацебо в каждой когорте. Рандомизация в рамках исследования будет проводиться с помощью компьютера.

#### *Испытуемый препарат, доза и способ применения*

[0781] Дексмететомидина гидрохлорид будет предоставляться в виде перорально растворяющегося пленочного состава для сублингвального (SL) и буккального применения в двух дозировках: 120 мкг и 180 мкг. При дозировках 180 мкг или 120 мкг DEX применяется сублингвально или за нижнюю губу, между десной и губой. Дозы 120 мкг и 180 мкг вводятся в виде одной пленки; дозы 240 мкг и 300 мкг вводятся в виде комбинации двух пленок, размещаемых рядом, без перекрытия. Половинные дозы достигаются путем разрезания пленки 120 мкг или 180 мкг пополам, так что пленка 120 мкг при разрезании пополам обеспечивает дозу 60 мкг при введении, а пленка 180 мкг при разрезании пополам обеспечивает дозу 90 мкг при введении.

[0782] Препарат представляет собой небольшой твердый пленочный состав, предназначенный для полной солубилизации в SL пространстве или буккальном

пространстве (за нижней губой между десной и губой) в течение 1-3 минут. В течение 15 минут сразу после применения препарата следует воздержаться от питья и еды. Участников также проверяют на наличие сублингвального или буккального раздражения в области, в которой размещаются пленки.

#### *Введение препарата*

[0783] В начале каждого сеанса исследования субъектов устно инструктируют о том, как вводить исследуемый препарат, а также наглядно демонстрируют, куда помещать пленку в буккальной полости. При дозировках 180 мкг или 120 мкг DEX применяется сублингвально или за нижнюю губу, между десной и губой. Доза 120 мкг вводится в виде одной пленки; доза 180 мкг вводится в виде одной пленки, дозы 240 мкг и 300 мкг вводятся в виде комбинации двух пленок, размещаемых рядом, без перекрытия. Для субъектов в возрасте 65 лет и старше применяется 50-процентное снижение дозы, при котором пленку 120 мкг или 180 мкг перед введением разрезают пополам (т.е. доза 60 мкг составляет половину пленки 120 мкг; доза 90 мкг составляет половину пленки 180 мкг; доза 120 мкг составляет одну пленку 120 мкг; доза 150 мкг составляет половину пленки 120 мкг вместе с половиной пленки 180 мкг). Исследуемый продукт будет оставаться в сублингвальной полости или за нижней губой до растворения.

#### *Эталонная терапия, доза и способ применения:*

[0784] Соответствующие пленки плацебо вводятся сублингвально или за нижнюю губу между десной и губой.

#### *Продолжительность лечения*

[0785] 24 часа

#### Процедуры исследования

[0786] Субъекты или их LAR предоставят письменное информированное согласие и согласие недееспособного лица, если это применимо, до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии.

[0787] График процедур, которые должны быть выполнены в ходе исследования,

приведен в Таблице 19.

Таблица 19. График мероприятий

| Мероприятие                                 | Скрининг   | До введения дозы    |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
|---|------------|---------------------|---------|---------|---------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|----------------|---|--|
|   |            | После введения дозы |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Временная точка                             | До лечения | До введения дозы    |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
|   |            | -1 час до времени 0 | 10 мин. | 20 мин. | 30 мин. | 1 ч | 1,5 ч | 2 ч | 4 ч | 6 ч | 8 ч | 24 часа День 1 | День лечения 2 <sup>8</sup> через 24 часа после лечения |  |
| Информированное согласие <sup>1</sup>       | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Медицинский анамнез                         | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Демографические данные                      | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Масса тела                                  | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Рост  | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| ИМТ   | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                |   |  |
| Физикальный осмотр <sup>16</sup>            | X          |                     |         |         |         |     |       |     |     |     |     | X              |   |  |
| Лаб. исследования безопасности <sup>3</sup> | X          | X                   |         |         |         |     |       |     |     |     |     |                | X   |  |
| ЭКГ с полосой ритма <sup>9</sup>            | X          |                     |         |         |         |     |       | X   | X   |     | X   | X              |   |  |





| Мероприятие   | Скрининг   | После введения дозы |         |         |        |     |       |     |                |     |     |                |   |
|---|------------|---------------------|---------|---------|--------|-----|-------|-----|----------------|-----|-----|----------------|---|
|   |            | До введения дозы    |         |         |        |     |       |     |                |     |     |                |   |
| Временная точка   | До лечения | -1 час до времени 0 | 10 мин. | 20 мин. | 30 мин | 1 ч | 1,5 ч | 2 ч | 4 ч            | 6 ч | 8 ч | 24 часа День 1 | День лечения 2 <sup>8</sup> через 24 часа после лечения |
|   |            |                     |         |         |        |     |       |     |                |     |     |                |   |
| RASS <sup>6</sup>   | X          | X                   | X       | X       | X      | X   | X     | X   | X <sup>6</sup> |     |     | X              |   |
| SAM-ICU-7 <sup>7</sup>  | X          | X                   |         |         |        |     |       |     | X <sup>7</sup> |     |     | X              |   |
| Шкала общего клинического впечатления о степени тяжести <sup>14</sup>   | X          | X                   |         |         |        |     |       |     |                |     |     |                |   |
| Шкала общего клинического впечатления о степени улучшения <sup>15</sup> |            |                     |         |         | X      |     |       | X   |                |     |     | X              |   |
| Оценка буккальной (SL) области на предмет местного раздражения          |            |                     |         |         |        |     |       |     |                |     |     | X              |   |
| Взятие образцов для анализа фармакокинетики <sup>13</sup>               |            | X                   |         |         | X      |     |       | X   | X              |     | X   | X              |   |

| Мероприятие                         | Скрининг         |                     | После введения дозы         |         |        |     |       |     |     |     |     |                |   |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------------|---------|--------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|----------------|---|
|                                     | До введения дозы |                     |                             |         |        |     |       |     |     |     |     |                |   |
| Временная точка                     | До лечения       | -1 час до времени 0 | 10 мин.                     | 20 мин. | 30 мин | 1 ч | 1,5 ч | 2 ч | 4 ч | 6 ч | 8 ч | 24 часа День 1 | День лечения 2 <sup>8</sup> через 24 часа после лечения |
|                                     |                  |                     | Ранее принимаемые препараты | X       |        |     |       |     |     |     |     |                |   |
| Повторная госпитализация в ICU      |                  |                     |                             |         |        |     |       |     |     |     |     |                |   |
| Сопутствующие препараты             | X                | X                   | X                           |         |        |     |       |     |     |     |     |                |   |
| Нежелательные явления <sup>12</sup> | X                | X                   | X                           |         |        |     |       |     |     |     |     |                |   |

<sup>1</sup> Письменное информированное согласие будет получено от субъекта или LAR, а также согласие от имени недееспособного пациента, если применимо, при поступлении в отделение интенсивной терапии, и главный исследователь определит риск делирия. Симптомы, понимание исследования и целесообразность должны быть задокументированы в источнике. Никакие процедуры исследования не могут быть проведены до завершения процесса подписания ФИС.

<sup>2</sup> На этапе скрининга будет проведен анализ мочи на беременность для всех

женщин детородного потенциала.

<sup>3</sup> Лабораторные анализы безопасности будут включать гематологию, клинический биохимический анализ, анализ мочи и анализ мочи на содержание наркотических веществ, которые будут собираться во время скринингового визита и в определенные промежутки времени до приема дозы, после лечения и по усмотрению главного исследователя. Оценка безопасности и переносимости будет включать гемодинамические/сердечно-сосудистые параметры (артериальное давление; частота сердечных сокращений; интервал QTc).

<sup>4</sup> Для оценки наличия делирия будет проводиться тест CAM-ICU на этапе скрининга, до введения дозы и после введения дозы каждые 4 часа в течение 24-часового периода лечения.

<sup>5</sup> Рандомизация будет проведена после завершения процедур, предшествующих рандомизации, и в это время субъект будет рандомизирован для участия в исследовании (пленка дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта или плацебо SL пленка).

<sup>6</sup> Для оценки выраженности агитации на этапе скрининга, перед введением дозы и после введения дозы через 10 мин, 20 мин, 30 мин и каждые 30 мин в течение первых 2 часов после лечения, а затем каждые 4 часа в течение 24-часового периода лечения будет проводиться оценка по шкале RASS. Если субъект получает повторную дозу, оценка по шкале RASS будет проводиться каждые 2 часа после каждой повторной дозы.

<sup>7</sup> Для оценки тяжести делирия до введения дозы и после введения дозы каждые 4 часа в течение 24-часового периода лечения будет применяться опросник CAM-ICU-7 на этапе скрининга.

<sup>8</sup> День 2: 24-часовой период мониторинга безопасности без приема исследуемых препаратов

<sup>9</sup> ЭКГ контролируется с помощью телеметрии в соответствии с протоколом отделения интенсивной терапии; формальная полная полосная ЭКГ будет выполнена на скрининге, через 2 часа после приема дозы, через 4 часа после приема дозы, через 8 часов после приема дозы и в конце лечения. Кроме того, чтобы свести

к минимуму вариабельность по различным исследовательским центрам, задействованным в исследовании, документация ЭКГ может быть собрана и передана для централизованного прочтения.

<sup>10</sup> Пульсоксиметрия каждый час после введения дозы

<sup>11</sup> Показатели жизненно важных функций каждые 30 минут после введения дозы

<sup>12</sup> Мониторинг НЯ с интервалом в 4 часа после введения дозы. Нежелательные явления помогут оценить безопасность и переносимость.

<sup>13</sup> Образцы для оценки ФК будут взяты до введения дозы и через 30 мин, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения дозы. В случае введения дополнительных доз дексмететомидина гидрохлорида в виде пленки для слизистой оболочки полости рта, дополнительные образцы для анализа ФК будут собраны непосредственно перед введением и через 2 часа после введения каждой дополнительной дозы.

<sup>14</sup> Оценка по шкале CGI-S будет проведена в ходе скрининга и перед введением дозы.

<sup>15</sup> Оценка по шкале CGI-I будет проведена через 30 минут после введения дозы, через 2 часа после введения дозы и через 24 часа после введения дозы.

<sup>16</sup> Физикальный осмотр будет проведен во время скрининга и через 24 часа после введения дозы.

Пример 8: Влияние состава дексмететомидина HCl для слизистой оболочки полости рта на этанол у людей злоупотребляющих алкоголем с ПТСР - исследование взаимодействия с алкоголем

### Цели

[0788] Общая цель предлагаемого исследования заключается в том, чтобы определить, является ли дексмететомидин HCl безопасным для лечения расстройства, связанного с употреблением алкоголя (AUD), с сопутствующим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), а также показать потенциальные сигналы эффективности, тем самым поддержав проведение клинических исследований более поздней фазы. Конкретные цели данного исследования следующие:

1. оценить, снижает ли предварительное лечение дексмететомидином HCl в дозе 40 мкг и 80 мкг реактивность на стресс (ПТСР) у лиц с AUD и ПТСР;
2. оценить, снижает ли предварительное лечение дексмететомидином HCl в дозе 40 мкг и 80 мкг реактивность на алкоголь у индивидуумов с AUD и ПТСР; и
3. оценить, изменяет ли предварительное лечение дексмететомидином HCl в дозах 40 мкг и 80 мкг *субъективные эффекты* этанола в лабораторных условиях
4. оценить, увеличивает ли предварительное лечение дексмететомидином HCl в дозах 40 мкг и 80 мкг побочные эффекты, ассоциированные с приемом этанола, включая седацию и показатели жизненно важных функций.

#### Дизайн исследования

[0789] Это лабораторное исследование представляет собой двойное слепое, плацебо-контролируемое, внутригрупповое исследование фазы 1. Данное исследование будет состоять из 3 сеансов лабораторных исследований после предварительного лечения дексмететомидином HCl / плацебо для 10 участников, злоупотребляющих алкоголем, с сопутствующим ПТСР. Участники (n=10) примут участие в лабораторном исследовании с 3 испытательными днями (минимум 2 дня, но не более 2 недель между каждым сеансом в рамках исследования); в каждый день исследования они будут рандомизированно получать дексмететомидина гидрохлорид для слизистой оболочки полости рта в дозах 40 мкг, 80 мкг и плацебо. Сеансы в рамках исследования будут проводиться для оценки реактивности на стресс (ПТСР) и реактивности на алкоголь. Участники также получают внутривенное введение этанола по «методологии зажима» для оценки влияния дексмететомидина HCl в комбинации с этанолом.

[0790] Поскольку дексмететомидина HCl впервые тестируется в комбинации с приемом алкоголя, мы будем использовать модифицированную рандомизацию, при которой участники не будут получать дозу 80 мкг до тех пор, пока не получат дозу 40 мкг.

#### Первичные конечные точки

[0791] Для оценки безопасности и влияния дексмететомидина HCl на стресс (ПТСР) и реактивность на алкоголь используются следующие различные показатели:

- Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении
- Шкала тревожности Спилбергера — Ханина (STAI-6)
- Визуальные аналоговые шкалы (VAS)
- Шкала оценки тяги к психоактивным веществам Йельского университета (YCS)

[0792] Аналогично, оценки, используемые для оценки безопасности и воздействия дексмететомидина HCl при одновременном приеме с алкоголем, включают перечисленные выше оценки, а также следующие:

- Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении
- Двухфазная шкала воздействия алкоголя (BAES)
- Шкала количества выпитых напитков (NDS)
- Когнитивные функции, оцениваемые с помощью теста на заучивание слов Хопкинса (HVLT-R), проверки по принципу «да-нет» и теста быстрой обработки информации (RVIP)
- Нарушение двигательных функций, оцениваемое с помощью теста Лафайета с доской с пазами для вставки штырей

Критерии включения участников

[0793] Для участия в данном исследовании участники должны соответствовать следующим критериям.

1. Мужчина или женщина, ветераны и не ветераны, в возрасте от 21 до 50 лет.
2. Умение читать и писать на английском языке и возможность подписать информированное согласие.
3. Готовность соблюдать все процедуры исследования и быть доступным в течение всего периода исследования.
4. ЭКГ, не демонстрирующая клинически значимых нарушений проводимости или аритмий;
5. Отсутствие клинически значимых противопоказаний, по мнению главного

исследователя/врача-исследователя, для участия в исследовании (на основании медицинского анамнеза, собранного со слов пациента и краткого медицинского осмотра).

6. Наличие текущего диагноза расстройства, связанного с употреблением алкоголя (AUD) (легкого, умеренного или тяжелого) по шкале MINI-5, и посттравматического стрессового расстройства согласно шкале посттравматического стресса, применяемой клиницистом для DSM-5 (CAPS-5).
7. Оценка PCL-5  $\geq 33$ .
8. Должен иметь > 1 эпизод тяжелого употребления алкоголя (> 4 стандартных доз алкоголя (SDU) для мужчин; > 3 SDU для женщин) за последние 30 дней (по оценке согласно ретроспективной хронологической шкале (TLFB)).
9. Не обращаться за лечением для лечения AUD.
10. Женщины детородного потенциала (не прошедшие хирургическую стерилизацию (перевязка маточных труб/гистерэктомия) или не находящиеся в постменопаузе (отсутствие менструального цикла более 6 месяцев) должны быть готовы использовать приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контрацепции в течение 3 месяцев до исследования и во время участия в исследовании. Медицински приемлемые методы контрацепции, которые может использовать участник, включают воздержание, противозачаточные таблетки или пластыри, противозачаточные имплантаты, диафрагму, внутриматочную спираль (ВМС) или презервативы.

Критерии невключения для участников

Для участия в данном исследовании участники не должны соответствовать следующим критериям.

1. Текущее биполярное расстройство или психотические расстройства, как определено с помощью MINI-5.
2. Текущий диагноз расстройства, связанного с употреблением психоактивных

- веществ (кроме алкоголя, никотина или марихуаны), по данным MINI-5.
3. Женщины, которые беременны, кормят грудью или планируют забеременеть во время участия в исследовании.
  4. Текущая физиологическая алкогольная зависимость, требующая более высокого уровня ухода (например, детоксикации), как определено врачом-исследования, проводящим физикальный осмотр и оценку по шкале CIWA. Допускается толерантность к алкоголю.
  5. Наличие в анамнезе недавнего осложненного синдрома отмены алкоголя, судорог при отмене алкоголя или бреда (белой горячки) (DT).
  6. Оценка > 4 баллов по шкале оценки синдрома отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей (CIWA-Ar).
  7. История серьезных заболеваний, включая заболевания печени, сердца, хронические боли или другие медицинские состояния, которые врач-исследователь считает противопоказанными для участия участника в исследовании.
  8. Клинически значимое заболевание сердца в анамнезе, включая (a) хроническую гипертензию (даже при адекватном контроле антигипертензивными препаратами); (b) обмороки или другие обморочные приступы в анамнезе; (c) текущие признаки ортостатической гипотензии (определяемой как снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст. в течение 3 минут); (d) частота сердечных сокращений в покое < 60 ударов в минуту; (e) систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. или диастолическое АД <70 мм рт.ст.; или (f) участники с интервалом QTc > 440 мс (мужчины) или > 460 мс (женщины).
  9. Клинически значимые медицинские состояния, включая асцит печени (билирубин >10% выше верхней границы нормы [ВГН] или функциональные пробы печени [ФПП] >3 × ВГН);
  10. Почечная недостаточность, измеряемая по BUN/креатинину



11. Медикаментозная терапия в настоящее время: а) лекарства от алкоголизма (например, налтрексон, дисульфирам, топирамат, акампросат); б) психотропные препараты, вызывающие седативный эффект, включая седативные/снотворные средства, барбитураты, антигистаминные препараты, седативные антидепрессанты (например, доксепин, миртазапин, тразодон) и триптаны (например, суматриптан); с) антигипертензивные препараты; d) альфа-2-адреномиметики (клонидин, гуанфацин, лофексидин); или исключаются адренергические средства, назначаемые по другим показаниям (празозин). (*Разрешенные сопутствующие лекарственные препараты: сопутствующие лекарства, разрешенные в исследовании, включают неседативные антидепрессанты, используемые для лечения ПТСР*).
12. Аллергические реакции на дексмететомидин в анамнезе или известная аллергия на дексмететомидин.
13. Участие в клиническом исследовании фармакологического средства в течение 30 дней до скрининга.
14. Любые данные, которые, по мнению главного исследователя, поставят под угрозу способность субъекта выполнять график визитов или требований.

Стратегии набора участников и удержания

*Многовекторная стратегия набора участников*

[0794] Стратегии набора включают прямой набор из клиник исследователя, рекламу в социальных сетях и новостях, листовки в сообществе, самонаправление через сарафанное радио, а также интегрированный охват психиатрических и амбулаторных клиник первичной помощи, программы реабилитации от наркотической зависимости, общественные и стационарные отделения. В соответствии с отказом от требований HIPAA утвержденные IRB письма-приглашения могут быть отправлены по почте потенциальным участникам с установленным в прошлом диагнозом AUD или посттравматического стрессового расстройства или тем, кто иным образом может соответствовать критериям приемлемости.

*Стратегии удержания*

[0795] Приверженность и посещаемость чрезвычайно важны для успеха исследования. Обучение пациентов по процедурам исследования в ходе исследования является ключевым моментом. В качестве основного способа свести к минимуму выбывание из исследования исследователи и/или координаторы клинических исследований (CRC) проводят тщательное предварительное обучение всех потенциальных участников в процессе получения информированного согласия и подтверждают приверженность участника и возможность его участия в периоде последующего наблюдения. Скрининг и визиты на исходном уровне отделены от дня рандомизации, так что любая двойственность может проявиться, и участники могут отказаться до рандомизации. Исследователи и CRC также обеспечивают постоянную поддержку и обучение во время исследования, чтобы укрепить приверженность участников и устранить логистические преграды для соблюдения графиков проведения визитов. Нагрузка на участников сведена к минимуму (т. е. небольшое количество оценок и низкая частота).

После согласия на участие при каждом визите будет проводиться анализ мочи на наличие наркотиков и определения паров алкоголя в выдыхаемом воздухе. Если скрининг на содержание психоактивных веществ дает положительный результат на какие-либо исключаящие препараты и/или если у участника уровень паров алкоголя в выдыхаемом воздухе  $> 0,02$  при любом визите, визит может быть отменен и перенесен (по усмотрению главного исследователя), и участнику не будет оплачен отмененный визит. Визит может быть перенесен на более позднюю дату.

*Причины отказа от участия или прекращения участия*

[0796] Участники могут отказаться от участия в исследовании в любое время, или исследователь может прекратить участие участника; однако это два разных действия, которые приводят к разным путям проведения последующего наблюдения.

[0797] Исследователь может прекратить проведение процедур в рамках исследования для участника или прекратить его участие в исследовании в следующих случаях:

- возникновение клинического нежелательного явления (НЯ), отклонение

в результатах лабораторных анализов или другое состояние здоровья или в случае возникновения такой ситуации, в которой продолжение приема исследуемого препарата или участие в исследовании не отвечает интересам участника;

- у участника наблюдаются экстремальные изменения в показателях основных жизненно важных функций после введения дозы, значительный ортостаз, обмороки или другая наблюдаемая непереносимость дексмететомидина гидрохлорида ;
- у участника недавно развилось или проявилось ранее не установленное заболевание, препятствующее дальнейшему участию в исследовании;
- участник демонстрирует неспособность соблюдать устные и письменные инструкции и/или процедуры исследования или демонстрирует трудное поведение (например, оскорбительное, жестокое, агрессивное);
- исследователь принимает решение о том, что продолжение участия в исследовании нанесет вред участнику;
- участник должен принимать лекарственные средства, которые не разрешены во время этого исследования;.
- участник не может посещать визиты или выполнять процедуры исследования в соответствии с инструкциями;
- у участника наблюдается плохая реакция на исследуемый препарат, так что он больше не может его принимать;
- исследование отменено Консорциумом PASA/DOD, спонсором или Йельским университетом.

### Дизайн исследования

#### *Исследуемое(-ые) вещество(-а)*

[0798] Пленка дексмететомидина HCl для введения через слизистую оболочку полости рта и соответствующее плацебо

#### *Описание исследуемого препарата*

[0799] Дексмететомидина HCl представляет собой тонкопленочную форму дексмететомидина (DEX) для введения через слизистую оболочку полости рта. Доставляемая доза составляет 40 мкг или 80 мкг DEX сублингвально. Соответствующие пленки с плацебо также будут применяться сублингвально. Препарат представляет собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, приблизительно 286 мм<sup>2</sup> по площади и толщиной 0,7 мм, предназначенной для растворения в SL пространстве в течение 1-3 минут.

[0800] Пленки дексмететомидина HCl для слизистой оболочки полости рта упаковываются в виде отдельных пленок по 80 мкг или плацебо в термосвариваемых пакетах из белой фольги с этикеткой лекарственного препарата. Пленка с дозой 80 мкг или пленка плацебо может быть извлечена из пакета и разрезана на две пленки по 40 мкг или эквивалентные пленки плацебо. Пакет имеет внешний слой белого цвета и внутренний слой цвета фольги. На одной стороне пакета есть этикетка. Каждая этикетка имеет цветную рамку.

#### *Введение препарата*

[0801] В ходе применения препарата субъекты будут повторно проинструктированы о том, как принимать исследуемый продукт сублингвально, и о том, что они должны удерживать исследуемый продукт в сублингвальной полости до растворения.

#### *Дозирование*

[0802] Во время лабораторного исследования участники будут получать исследуемое средство после завершения оценок на исходном уровне. Участники будут рандомизированы для получения пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта в дозах 40 мкг, 80 мкг или плацебо в течение 3 отдельных дней исследования. Все участники будут рандомизированы с использованием модифицированной схемы и не получат дозу 80 мкг, пока не получат дозу 40 мкг.

#### *Путь введения*

[0803] Дексмететомидина HCl будет вводиться перорально в виде отдельных пленок в SL пространство. Этанол будет вводиться внутривенно (в/в) с помощью методики зажима до концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе (BrAC) 100 мг% (100

мг/дл). Эта процедура позволит достичь стабильного уровня алкоголя в крови без индивидуальных различий при пероральном приеме алкоголя.

#### *Продолжительность терапии*

[0804] Участники получают 3 отдельные дозы исследуемого средства в течение трех разных сеансов в рамках исследования.

#### *Инфузия этанола*

[0805] Методика спиртового зажима: в этом исследовании мы будем использовать модифицированную в/в методику спиртового зажима, разработанную и стандартизированную Subramanian и его коллегами (Subramanian, Heil et al. 2002), которая использовалась ранее и в текущих исследованиях соисследователем (Kerfoot, Pittman et al. 2013). Мы будем использовать новейший современный метод инфузии CAIS, в котором используется компьютеризированный контроль инфузии спирта, который включает фармакокинетическое моделирование в реальном времени для оптимизации надежности и стандартизации процедуры (Zimmermann, O'Connor et al. 2013). Инфузия будет проводиться с использованием 6% раствора этанола в 0,9% физиологическом растворе. Компьютеризированная программа администрирования автоматически рассчитывает и корректирует скорость инфузии на основе данных ВгАС, введенных персоналом в режиме реального времени, на основе фармакокинетического профиля каждого субъекта.

#### *Специфические процедуры исследования*

[0806] Процедуры и оценки, специфичные для исследования, включают медицинские, когнитивные и двигательные оценки, оценки, проводимые врачом, самооценку и реакцию на алкогольный стимул и стресс (ПТСР).

#### *Медицинские процедуры/оценки*

##### *Аппарат для определения паров алкоголя в выдыхаемом воздухе*

[0807] Тесты с помощью аппарата для определения паров алкоголя в выдыхаемом воздухе проводятся при каждом визите в рамках исследования на этапе лабораторных анализов в исследовательской клинике обученным координатором клинических исследований и используются для измерения концентрации паров

алкоголя в выдыхаемом воздухе участников (BrAC). Образцы со значениями  $>0,01$  г/дл считаются положительными. Результаты хранятся в протоколах исследований и не заносятся в медицинские записи.

*Ранее принимаемые/сопутствующие лекарственные средства (Con-Meds)*

[0808] Сопутствующие лекарственные средства (con-meds) — это другие лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, лекарственные средства, отпускаемые без рецепта (OTC), или пищевые добавки, которые участник исследования принимает в дополнение к исследуемому препарату. Участников просят принести с собой все свои текущие лекарства на визит в ходе скрининга.

*Медицинский анамнез*

[0809] Эта мера является широко применяемым инструментом скрининга для сбора информации об истории болезни участников и проверки наличия таких состояний, как диабет, заболевания печени и почек. Он состоит из вопросов по следующим областям: аллергия, астма, голова, уши, глаза, нос, горло (HEENT), сердечно-сосудистая система, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, костно-мышечная система, неврологическая, психиатрическая, дерматологическая, метаболическая, гематологическая, эндокринной, мочеполовая, репродуктивная системы, судороги, инфекционные заболевания, воспалительные или аутоиммунные заболевания и диабет.

*Физикальный осмотр (PE)*

[0810] Целенаправленный PE будет включать оценку состояния головы, глаз, ушей, носа, горла, кожи, щитовидной железы, нервной системы, легких, сердечно-сосудистой системы, брюшной полости (печень и селезенка), лимфатических узлов и конечностей. Во время скрининга будут измерены рост и вес.

*Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении*

[0811] Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении (артериальное давление, пульс и симптомы) будут получены и зарегистрированы до введения лекарственного средства, после введения лекарственного средства, во время ожидаемого максимального эффекта исследуемого препарата и перед

выпиской из исследовательской клиники. Если пациент не может стоять, показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении могут быть измерены в положении пациента сидя, свесив ноги. Измерения следует повторить, если наблюдаются клинически значимые изменения или возникает ошибка аппарата.

#### *Насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>)*

**[0812]** Насыщение крови кислородом будет измеряться с помощью пульсоксиметра перед введением дексмететомидина гидрохлорида и примерно каждые 15 минут после введения исследуемого препарата и до окончания инфузии спирта. После окончания инфузии спирта насыщение крови кислородом будет проверяться примерно каждые 30-60 минут, пока участник не будет выписан. Если SpO<sub>2</sub> упадет до <90% после введения, исследовательская группа немедленно прекратит введение любых лекарственных средств, если показано их применение (например, инфузию спирта), и участник будет находиться под наблюдением до тех пор, пока показатель не превысит пороговое значение. Главный исследователь определит, следует ли прекратить участие субъекта в исследовании.

#### *Электрокардиограмма (ЭКГ)*

**[0813]** ЭКГ в 12 отведениях будут регистрировать с помощью аппарата, который автоматически рассчитывает частоту сердечных сокращений и определяет интервалы для осей PR, QRS, QT/QTc и PRT.

#### *Шкала для оценки синдрома отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей*

**[0814]** Пересмотренная шкала для оценки синдрома отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей (CIWA-Ar) представляет собой определяемую интервьюером меру алкогольной абстиненции, используемую для выявления симптомов отмены, требующих медицинского лечения. Все врач-исследователи имеют большой опыт оценки и сортировки пациентов, у которых может наблюдаться синдром отмены алкоголя. Участники, у которых проявляются признаки или симптомы алкогольной абстиненции и, которым требуется детоксикация, будут направлены на детоксикацию в амбулаторную клинику или стационарное отделение (в зависимости от уровня необходимой помощи).

*Нежелательные явления*

[0815] Все НЯ, возникающие во время клинического исследования, будут собираться, документироваться и сообщаться главным исследователем/назначенным исследовательским персоналом в соответствии со специальными процедурами. Кроме того, исследовательский персонал будет оценивать пациентов на наличие каких-либо медицинских или психических побочных эффектов, спрашивая участника: «Как вы себя чувствовали с тех пор, как мы виделись в последний раз?» и в соответствии с рекомендациями Систематической оценки лечения неотложных состояний (SAFTEE) (Johnson, Ait-Daoud et al. 2005). Исследовательский персонал также рассмотрит предыдущую Форму нежелательных явлениях и спросит, сохраняются ли какие-либо из этих явлений. Каждое новое или неразрешенное нежелательное явление будет зарегистрировано в форме отчета о нежелательных явлениях с использованием краткого дословного термина, степени тяжести и любого дополнительного описания в соответствии с процедурами. Если сообщается о нежелательном явлении, которое требует оказания медицинской помощи, о нем будет немедленно сообщено врачу-исследователю для рассмотрения этого вопроса. Главный исследователь/подготовленный член персонала рассмотрит каждое НЯ, чтобы оценить их возможную взаимосвязь с исследуемыми препаратами и ожидаемость.

*Побочные эффекты*

[0816] Список побочных эффектов, ассоциированных с приемом пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта, будет рассмотрен медсестрой исследования, и будут записаны конкретные симптомы, а также степень их тяжести. Опросник о побочных эффектах будет заполняться во время каждого сеанса в рамках исследования. Контрольный список побочных эффектов будет включать пункты, оценивающие местную переносимость (на слизистой оболочке полости рта) дексметомидина гидрохлорида, включая (1) признаки местного раздражения в месте применения препарата для слизистой оболочки полости рта (слизистая оболочка щеки); (2) отек языка, губ, ротовой полости и горла; (3) одышка; и (4) анафилаксия.



### Оценки когнитивных и моторных функций

#### *Оценка когнитивных способностей*

[0817] Тест быстрой обработки информации (RVIP) — это широко используемый тест для оценки фиксирования внимания с компонентом рабочей памяти. Эти когнитивные функции чувствительны к резкому приему алкоголя (Howland, Rohsenow et al. 2011, Ralevski, Perry et al. 2012). В ходе данного теста на экране компьютера будет представлен ряд однозначных чисел со скоростью 100 цифр в минуту в течение 4 мин. Цели определяются как три последовательные нечетные цифры (например, 7-9-3) или три последовательные четные цифры (например, 2-8-6). Процент правильно обнаруженных целей будет основным показателем результата. Проверки по принципу «да-нет» (Sofuoglu, Waters et al., 2008) оценивает способность удерживать ответы на редко встречающуюся цель (тест по типу «Нет-Да»). Было показано, что алкоголь ухудшает реакцию в ходе проведения теста по принципу «да-нет» (Weafer and Fillmore, 2012). На экране каждые 1150 мс появляется серия синих и зеленых прямоугольных фигур, и участников просят нажимать пробел каждый раз, когда появляется зеленая прямоугольная фигура, и придавать равное значение скорости и точности. Первичным результатом является количество ошибок в тестах по принципу «да-нет». Пересмотренный тест на заучивание слов Хопкинса (HVLT-R) представляет собой тест вербальной памяти на запоминание списка слов (Brandt 1991). Вербальная память чувствительна к острому воздействию алкоголя (Ray and Bates 2006, Schweizer, Vogel-Sprott et al. 2006) и имеет преимущество шести различных версий, позволяющих тестировать несколько эпизодов. Основными результатами для HVLT-R являются процент правильных немедленных и отсроченных воспроизведений).

#### *Двигательные нарушения*

[0818] Тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей (Lafayette Instrument Company) представляет собой тест на манипулятивную ловкость, состоящий из доски со случайно расположенными пазами, в которые субъекты вставляют штыри. Это тест на координацию глаз-рука, который использовался в научных исследованиях, в том числе в исследованиях фармакотерапии (Rosen, Beauvais et al.

2003). Из-за характера парадигмы испытания в этом исследовании (в/в инфузия), другие тесты, такие как раскачивание тела, которые требуют, чтобы субъект стоял во время инфузии, являются на практике более сложными. Этот тест выполняется, когда субъект сидит.

#### Оценки, проводимые клиницистом

##### *Демографические данные*

[0819] Интервьюер спрашивает у респондента дату рождения, расовую принадлежность, относит ли он или она себя испанского или латиноамериканского происхождения, а также уровень высшего образования или степень, полученную на момент интервью.

##### *Ричмондская шкала ажитации-седации (RASS)*

[0820] RASS представляет собой 10-балльную шкалу Лайкерта [от +4 (агрессивный) до -5 (не поддающийся пробуждению)], которая будет применяться членом исследовательского персонала для измерения уровня седации участников во время исследования. В ходе исследования шкалу будут применять до введения дексмететомидина гидрохлорида и примерно каждые 30 минут после этого. Для продолжения дозирования у участников должен быть по меньшей мере возбудимый седативный эффект, который может быть временно устранен посредством вербальной стимуляции (Sessler CN et al., 2002; Ely EW et. al, 2003).

##### *Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)*

[0821] Тест ACES предусматривает применение 9-балльной шкалы Лайкерта [1 – выраженная ажитация, 2 – умеренная ажитация, 3 – легкая ажитация, 4 – нормальное состояние, 5 – легкое спокойствие, 6 – умеренное спокойствие, 7 – выраженное спокойствие, 8 – глубокий сон и 9 – сон без пробуждения], которая будет применяться в дополнение к шкале RASS для дальнейшей оценки седации участников во время исследования. В ходе исследования шкалу будут применять до введения дексмететомидина гидрохлорида и примерно каждые 30 минут после этого.

##### *Шкала оценки ПТСР, применяемая клиницистом для DSM-5 (CAPS-5)*

[0822] Золотой стандарт оценки ПТСР. CAPS-5 представляет собой структурированное интервью из 30 пунктов, которое может использоваться для постановки текущего (за последний месяц) диагноза ПТСР, постановки диагноза ПТСР на протяжении всей жизни и оценки симптомов ПТСР за последнюю неделю. (Weathers, F.W., Blake, D.D., Schnurr, P.P., Kaloupek, D.G., Marx, B.P., & Keane, T.M., 2013).

*Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса для DSM-5*

[0823] Оценка, используемая для постановки психиатрического диагноза. Это краткое интервью структурировано и оценивает текущие психиатрические диагнозы по DSM-5 и диагнозы за всю жизнь (Sheehan, Lecrubier et al. 1998).

*Метод оценки по ретроспективной хронологической шкале (TLFB)*

[0824] Методика проведения интервью, которая будет использоваться для получения данных о количестве/частоте употребления алкоголя за каждый день в течение 90-дневного периода до начала исследования, в течение всего периода участия в исследовании (измерение употребления алкоголя в дни, не относящиеся к дням сессий исследования) и во время периода последующего наблюдения. (Sobell and Sobell 1992) Участникам выдают чистый календарь, охватывающий временной интервал, который необходимо восстановить, и просят ретроспективно восстановить свое поведение, связанное с употреблением алкоголя в течение этого временного интервала. Процесс облегчается путем установления опорных точек (например, праздники, годовщины, крупные события национального масштаба и т.д.). Его можно оценить по количеству дней, в которые имели место различные уровни потребления. Хронологический метод имеет хорошую надежность при тестировании и повторном тестировании, а также хорошую валидность для поддающихся проверке событий. Его использовали в многочисленных исследованиях для сравнения употребления алкоголя до и после лечения.

*Самооценка (настроение, алкоголь и симптомы ПТСР)*

*Двухфазная шкала воздействия алкоголя (BAES)*

[0825] BAES представляет собой 14-пунктовую шкалу субъективных оценок, которая будет использоваться для измерения стимулирующего и седативного эффектов от употребления алкоголя во время сеансов исследования (Martin, Earleywine et al. 1993). Этот инструмент оказался чувствительной и надежной мерой для изучения влияния лекарственных средств на действие алкоголя (Swift, Whelihan et al. 1994, Kranzler, Modesto-Lowe et al. 2000, Reynolds and Schiffbauer 2004).

*Опросник о воздействии лекарственного препарата (DEQ)*

[0826] DEQ представляет собой меру самоотчета, состоящую из 5 пунктов, используемую для оценки двух ключевых аспектов субъективного восприятия воздействия вещества: (1) сила воздействия вещества и (2) желательность воздействия вещества. (Morean, de Wit et al. 2012) В частности, в DEQ используются 100-миллиметровые VAS с привязкой к «совсем нет» и «очень сильно» для оценки степени, в которой участники (1) ощущают какой-либо эффект от наркотика, (2) чувствуют кайф, (3) испытывают неприязнь к любому из эффектов наркотика, (4) им нравится любой из эффектов наркотика, и (5) хотят больше наркотика, который они употребили.

*Эмоциональное благополучие*

[0827] Шкала дифференциальных эмоций (DES-R) представляет собой инструмент самоотчета для оценки эмоций человека.

*Контрольный список жизненных событий для DSM-5 (LEC-5)*

[0828] LEC-5 представляет собой инструмент самоотчета, в котором оценивается воздействие 16 травмирующих событий в качестве предварительного теста к CAPS-5 чтобы обеспечить привязку к индексной травме и за документировать категорию травмы (Gray, Litz et al. 2004, Weathers, Blake et al. 2013).

*Контрольный список оценки ПТСР для DSM-5 (PCL-5)*

[0829] PCL-5 представляет собой самооценку из 20 пунктов, которая оценивает критерии симптомов ПТСР на основе DSM-5. (Blevins, Mirshahi et al. 1997) Каждый пункт оценивается по 5-балльной шкале типа Лайкерта (0 = совсем нет; 4 = очень сильно), которая показывает, насколько участника беспокоило идентифицированное

«наихудшее» стрессовое событие в прошлом месяце.

*Визуальные аналоговые шкалы (VAS)*

[0830] В VAS будут оцениваться следующие пункты: состояние повышенного настроения, тревожность, сонливость, раздражительность и тошнота, сонливость, желание употребить алкоголь в данный момент, кайф, депрессия, усталость, грусть, злость и нервозность. Мы будем использовать 100-миллиметровую шкалу с привязкой к «совсем нет» и «очень сильно», чтобы оценить, в какой степени участники испытывают симптомы, перечисленные на момент проведения опроса.

*Шкала количества выпитых напитков (NDS)*

[0831] NDS используется для оценки того, сколько напитков субъект, по его ощущениям, выпил в определенный момент времени.

*Шкала тревожности Спилбергера — Ханина (STAI-6)*

[0832] STAI-6 представляет собой шкалу, состоящую из 6 пунктов, предназначенную для оценки признаков и аспектов тревожности (Spielberger CD, et. al., 1983).

*Шкала оценки тяги к психоактивным веществам Йельского университета (YCS)*

[0833] Существенным преимуществом этой шкалы является то, что после завершения обучения на исходном уровне, позволяющего соотнести воспринимаемую интенсивность тяги с воспринимаемой яркостью солнца, каждая временная точка оценки состоит только из одной визуальной аналоговой шкалы тяги, что делает ее очень простой в применении.

*Реакция на алкогольный стимул*

Эта часть лабораторного исследования состоит из представления нейтрального стимула (воды), за которым следует представление алкогольного стимула, и используется для оценки тяги к алкоголю.

*Представление нейтрального стимула*

[0834] Индивидуумам сообщают, что им дадут стакан воды на период трех минут и что они могут нюхать и держать стакан, но не должны пить воду. В присутствии ассистента исследователя им дают стакан с водой, который они должны держать и

нюхать в течение трех минут. После представления ассистент исследователя забирает напиток и покидает комнату, а субъект завершает процедуру оценки.

*Представление алкогольного стимула*

[0835] Индивидуумам сообщают им дадут напиток на их выбор на период трех минут и что они могут нюхать и держать стакан с напитком, но не выпить этот алкогольный напиток. В присутствии ассистента исследователя им дают стакан с напитком, который они должны держать и нюхать в течение трех минут. После представления ассистент исследователя забирает напиток и покидает комнату, а субъект завершает процедуру оценки.

*Реактивность на стресс (ПТСР)*

[0836] Участники будут подвергаться воздействию двух условий в случайном порядке: стимулы ПТСР и нейтральные стимулы. Стимулы будут представлены в течение 5 минут (травмирующий или нейтральный), после чего будет проведена немедленная оценка тяги и тревожности. Между каждым условием будет процедура релаксации. Сценарии визуализации разработаны на основе опросника построения сценария, разработанного Lang et al (Lang, Kozak et al. 1980, Lang, Levin et al. 1983) с использованием стандартизированного формата, разработанного Sinha (Sinha 2001).

[0837] Сценарий визуализации травматического события будет основан на описании участником недавнего персонального травматического события, которое он сам оценил на 8 или выше баллов по 10-балльной шкале Лайкерта, где 1 = «совсем не травматическое» и 10 = «самое травматическое событие в моей жизни». «Сценарий» или описание каждой ситуации будут разработаны с использованием опросников по разработке сценария, которые позволяют получить конкретные сведения о стимуле и ответе, включая специфические сведения физического и межличностного контекста, вербальные/когнитивные атрибуции в отношении вовлеченных людей, а также физиологические и телесные ощущения, испытываемые в описываемой ситуации. Затем четыре сценария для каждого субъекта будут записаны на аудиокассету для применения во время лабораторных сеансов. Порядок травм и нейтральных сценариев будет назначаться случайным образом и уравниваться по субъектам.

[0838] Участников попросят расслабиться на несколько минут, очистив свой разум и сосредоточившись на глубоком дыхании. Участникам объяснят, что когда им будет зачитываться ситуация (сценарий), они должны попытаться представить, как будто они находятся в этой ситуации, и как будто это происходит в это время. Их попросят представить себя в данной ситуации до тех пор, пока они не услышат просьбу остановиться. Экспериментальная процедура будет проходить в одинаковом формате для каждого из условий, состоящем из расслабления на исходном уровне, сценариев визуализации и периода восстановления.

#### Клинические лабораторные оценки

##### *Анализ мочи на содержание психоактивных веществ*

[0839] Тест для скрининга образца мочи на наличие нескольких групп психоактивных веществ, не предусмотренный Поправками к закону по совершенствованию клинических лабораторий (CLIA), представляет собой иммунохроматографический анализ для быстрого качественного обнаружения комбинаций препаратов и их основных метаболитов в моче при заданных концентрациях. 12-панельный тест на несколько наркотических веществ, включая марихуану, кокаин, опиаты (морфин, кодеин и героин), метамфетамин, амфетамины, бензодиазепины, барбитураты, метадон, бупренорфин, экстази (MDMA) и оксикодон.

##### *Анализ мочи на беременность*

[0840] Этот анализ используется для определения того, беременны ли участники женского пола в настоящее время.

#### График процедур исследования

##### *Оценки в рамках скрининга*

[0841] Ведется деидентифицированный журнал регистрации всех участников, прошедших скрининг. После того, как потенциальный участник продемонстрировал, что он/она понимает суть исследования, и добровольно предоставил письменное информированное согласие, проводятся оценки и заполняются формы, указанные в Таблице 20, для определения соответствия

критериям участия в исследовании.

1. Для определения содержания паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (BrAC) будет проведен тест с применением анализатора содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе. Уровень BrAC должен составлять  $< 0,02$ , прежде чем можно будет продолжить скрининг.
2. Если уровень BrAC будет  $> 0,02$ , визит будет перенесен.
  - Если уровень BrAC  $\geq 0,08$ , потенциальному участнику не рекомендуется водить машину или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности; ему будет предложено подождать в клинике, пока уровни не снизятся до  $< 0,08$  (допустимая по закону концентрация).
  - Потенциальным участникам разрешается покинуть исследовательский центр, если персонал может подтвердить, что участника сопровождает ответственный взрослый который готов стать назначенным водителем, или если участник едет на автобусе или такси.
3. Лабораторные анализы крови будут включать:
  - общий анализ крови с автоматизированной лейкоцитарной формулой (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты);
  - биохимия 7 (глюкоза, BUN, Cr, Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>, расчетная СКФ);
  - LFT (альбумин, ЩФ, АЛТ, АСТ, общий/прямой билирубин);
  - ГГТ;
  - ТТГ.

[0842] В дополнение к скрининговым оценкам, перечисленным и описанным выше, включенные в исследование участники также должны будут принять участие в сеансе разработки сценария, как описано в конкретных процедурах исследования перед первым сеансом в рамках исследования. Это может проводиться в тот же день, что и скрининг, или во время отдельного визита (в зависимости от доступности врача и участника).

**Таблица 20.** Оценки в рамках скрининга



| Оценка   | Скрининг |
|--|----------|
|  | X        |
| <b>Оценки для определения соответствия требованиям исследования и характеристики популяции</b> |          |
| Демографические данные   | X        |
| BгAC   | X        |
| Медицинский анамнез  | X        |
| Критерии включения/невключения   | X        |
| Информированное согласие   | X        |
| LEC-5  | X        |
| CAPS-5   | X        |
| ЭКГ  | X        |
| Физикальный осмотр и лабораторное исследование   | X        |
| MINI-5   | X        |
| Показатели жизненно важных функций (ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> в ортостатическом положении)      | X        |
| Анализ мочи на беременность  | X        |
| Токсикология мочи  | X        |
| CIWA-AR  | X        |
| <b>Исходы, связанные с употреблением алкоголя и ПТСР</b>                                       |          |
| Ретроспективная хронологическая шкала (TLFB) (90 дней)   | X        |
| PCL  | X        |
| <b>Нежелательные явления и сопутствующие лекарственные препараты</b>                           |          |
| Контрольный список побочных эффектов   | X        |
| Сопутствующая лекарственная терапия  | X        |
| <b>Другие оценки</b>   |          |
| ACES   | X        |
| HVLT   | X        |
| RASS   | X        |
| Разработка сценария в отношении стресса (ПТСР)*  | X        |

*График оценок*

**Таблица 21.** График проведения оценок в день тестирования

| Оценка   | Тест 1 | Телефон | Тест 2 | Телефон | Тест 3 | Телефон | Телефон |
|--|--------|---------|--------|---------|--------|---------|---------|
| Оплата   | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| <b>Оценки, позволяющие перейти ко дню тестирования</b>                   |        |         |        |         |        |         |         |
| BгАС   | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Анализ мочи на беременность  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Токсикология мочи  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| <b>Вмешательство</b>   |        |         |        |         |        |         |         |
| Введение дексмететомидина гидрохлорида или плацебо                       | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Проба с применением ЕТОН   | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| <b>Исходы, связанные с употреблением алкоголя</b>                        |        |         |        |         |        |         |         |
| Двухфазная шкала воздействия алкоголя (BAES)                             | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| CIWA-AR  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Ретроспективная хронологическая шкала (TLFB)                             | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Шкала оценки тяги к психоактивным веществам Йельского университета (YCS) | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Реакция на алкогольный стимул  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| <b>Исходы, связанные с ПТСР</b>  |        |         |        |         |        |         |         |
| PCL-5  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Реактивность на стресс (ПТСР)  | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| <b>Нежелательные явления и сопутствующие лекарственные препараты</b>     |        |         |        |         |        |         |         |
| Нежелательные явления  | X      | X       | X      | X       | X      | X       | X       |
| Контрольный список побочных эффектов                                     | X      | X       | X      | X       | X      | X       | X       |
| Сопутствующая лекарственная терапия                                      | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Насыщение кислородом   | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)                               | X      |         | X      |         | X      |         |         |
| Ричмондская шкала ажитации-седации (RASS)                                | X      |         | X      |         | X      |         |         |

|  |   |  |   |  |   |  |  |
|--|---|--|---|--|---|--|--|
| Показатели жизненно важных функций (ЧСС/АД)*             | X |  | X |  | X |  |  |
| <b>Другие оценки</b>                                     |   |  |   |  |   |  |  |
| Опросник о воздействии лекарственного препарата (DEQ)    | X |  | X |  | X |  |  |
| Визуальные аналоговые шкалы (VAS)                        | X |  | X |  | X |  |  |
| Шкала количества выпитых напитков (NDS)                  | X |  | X |  | X |  |  |
| Шкала дифференциальных эмоций (DES-R)                    | X |  | X |  | X |  |  |
| Тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей       | X |  | X |  | X |  |  |
| Шкала тревожности Спилбергера — Ханина (STAI-6)          | X |  | X |  | X |  |  |
| Тест быстрой обработки информации (RVIP)                 | X |  | X |  | X |  |  |
| Тест по принципу «да-нет»                                | X |  | X |  | X |  |  |
| Пересмотренный тест на заучивание слов Хопкинса (HVLT-R) | X |  | X |  | X |  |  |

\*Также будет проводиться до начала дня тестирования; участники должны соответствовать параметрам частоты сердечных сокращений и артериального давления, указанным в других разделах данного протокола

[0843] Участники примут участие в 3 отдельных сеансах исследования, с перерывом между ними не менее 2 дней, но не более 2 недель. Каждый сеанс будет начинаться около 8:00 утра. Между днями сеансов в рамках исследования участники смогут курить сигареты, употреблять алкоголь или напитки с содержанием кофеином, как обычно, чтобы свести к минимуму эффект отмены исследуемых препаратов и процедур тестирования. Участникам будет предоставлен стандартный легкий завтрак (перед этим участников попросят не есть после полуночи до прихода).

**Таблица 22.** Лабораторные сеансы: таблица процедур исследования (время указано приблизительно)

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Время</b> | <b>Измерения и мероприятия</b> |
|--------------|--------------------------------|

|  |   |
|--|---|
| Исходный уровень (-180 мин)  | Анализ мочи на содержание психоактивных веществ и ВгАС, анализ мочи на беременность, CIWA, рандомизация (только тест № 1), НЯ, сопутствующие лекарственные препараты, ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, TLFB, PCL, DEQ, STAI-6, VAS, YCS, BAES, NDS, DES-R, тест по принципу «да-нет», тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей, RVIP |
| -60 мин  | Введение дексмететомидина HCl в дозе 40 мкг, 80 мкг или плацебо   |
| -40 мин  | ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, побочные эффекты, DEQ, STAI-6, VAS, YCS, BAES, NDS, DES-R, тест по принципу «да-нет», тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей, RVIP  |
| <b>Условие реактивности на алкогольный стимул</b><br>(Представление стакана воды с последующим представлением алкогольного напитка - без употребления) |   |
| 0 мин  | ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| +10 мин  | Представление нейтральных стимулов (3 минуты на представление; 2 минуты на установку и устранение)  |
| +15 мин  | ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| +20 мин  | Представление алкогольных стимулов (3 минуты на представление; 2 минуты на установку и устранение)  |
| +25 мин  | ЧСС/АД, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| <b>Реактивность на стресс (ПТСР) Состояние 1</b> (перерыв 10 минут)<br>(Представление 5-минутного аудиоклипа о травмирующем или нейтральном событии)   |   |
| +30 мин  | Исходный уровень/релаксация; ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, YCS  |
| +40 мин  | Период визуализации 1 (травма или нейтральный), ЧСС/АД  |
| +45 мин  | ЧСС/АД, SpO2, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| +50 мин  | Период восстановления ЧСС/АД  |
| +55 мин  | ЧСС/АД, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| <b>Реактивность на стресс (ПТСР) Состояние 2</b><br>(Представление 5-минутного аудиоклипа о травмирующем или нейтральном событии)                      |   |
| +60 мин  | Исходный уровень/релаксация; ЧСС/АД, SpO2, ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, YCS  |
| +70 мин  | Период визуализации 2 (травма или нейтральный) ЧСС/АД   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| +75 мин                  | ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> , DEQ, STAI-6, VAS, YCS  |
| +80 мин                  | Период восстановления ЧСС/АД  |
| +85 мин                  | ЧСС/АД, DEQ, STAI-6, VAS, YCS   |
| <b>Спиртовая инфузия</b> |   |
| +90 мин                  | ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> , ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, BAES, NDS, YCS   |
| +100 мин                 | <i>начало внутривенной инфузии алкоголя</i> (30 минут для достижения целевого уровня 0,1 BAL)<br>ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> (Q15 мин), ACES, RASS   |
| +130 мин                 | <u>Целевые показатели достигнуты</u> – ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> (мин. Q15), ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, BAES, NDS, YCS, тест по принципу «да-нет», тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей, RVIP, HVLТ-R (и воспроизведение) |
| +170 мин                 | <u>Завершение внутривенной инфузии спирта:</u> ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> , ACES, RASS  |
| +200 мин                 | ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> , ACES, RASS, DEQ, STAI-6, VAS, BAES, NDS, YCS, тест Лафайета с доской с пазами для вставки штырей, обед   |
| +230 мин                 | При ВгАС ≤ 0,04: ЧСС/АД, SpO <sub>2</sub> , ACES, RASS, выписка*  |

\* Выписка будет осуществляться, когда ВгАС составит ≤ 0,04, и участник получит медицинское разрешение от врача перед выпиской.

Процедуры удержания/приостановки приема лекарственных препаратов

[0844] Показатели жизненно важных функций и насыщение крови кислородом будут измеряться до введения гидрохлорида дексмететомидина и до начала спиртовой инфузии. Если у участника систолическое АД < 100 мм рт.ст.; диастолическое АД < 70 мм рт.ст.; ЧСС < 60 ударов в минуту; или пульсоксиметрии <90% в любой из этих точек, исследуемый препарат (дексмететомидина гидрохлорид или спирт в зависимости от временной точки) не будет вводиться. Введение доз будет приостановлено для участников, у которых наблюдаются изменения в ортостатических показателях (снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или снижение диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. в течение трех минут на исходном уровне). Введение дозы также будет приостановлено, если участник не достигнет уровня вызываемого седативного

эффекта, который может быть временно устранен с помощью вербальной стимуляции.

Телефонный звонок в рамках последующего наблюдения

[0845] Член исследовательской группы свяжется с участником после каждого сеанса в рамках исследования (примерно в течение следующего рабочего дня) для сбора информации о любых нежелательных явлениях. После сеанса 3 в рамках исследования с участником дополнительно свяжутся по телефону примерно через 1 неделю, чтобы зарегистрировать любые нежелательные явления. Каждый телефонный звонок в рамках периода последующего наблюдения будет длиться примерно 10 минут.

Визит досрочного завершения участия в исследовании

[0846] В случае досрочного прекращения участия, причина(ы) досрочного прекращения участия будет задокументирована, и на следующий день будет проведен телефонный звонок после окончания исследования, чтобы убедиться, что участник выполнил или запланировал все необходимые последующие визиты для решения любых клинических проблем, которые могли возникнуть.

Оценка безопасности

*Нежелательные явления (НЯ)*

[0847] Во время каждого визита участников будут спрашивать, испытывают ли они какой-либо дискомфорт или симптомы, которые могут указывать на возможные побочные эффекты исследуемого препарата. Любые спонтанно сообщаемые симптомы или жалобы будут регистрироваться, и, если они будут серьезными, о них будет сообщено IRB и DSMB.

[0848] Любые спонтанно сообщаемые симптомы или жалобы будут регистрироваться, и, если они будут серьезными, о них будет сообщено IRB и Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

*Серьезность явления*

[0849] Тяжесть нежелательных явлений будет определяться исследователями с

использованием Руководства FDA по отраслевой шкале оценки токсичности для здоровых взрослых и подростков-добровольцев, участвующих в профилактических клинических испытаниях вакцины, в качестве руководства. Общие параметры для каждой степени соответствуют представленным ниже.

Таблица 23.

| Показатели<br>жизненно<br>важных<br>функций*               | Легкие<br>(степень 1)        | Умеренной<br>степени<br>(степень 2) | Тяжелое<br>(степень 3)   | Потенциально опасное<br>для жизни<br>(степень 4)   |
|--|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--|
| Лихорадка (°C)<br>** (°F) **                               | 38,0 – 38,4<br>100,4 – 101,1 | 38,5 – 38,9<br>101,2 – 102,0        | 39,0 – 40<br>102,1 – 104 | > 40 > 104   |
| Тахикардия<br>ударов в минуту                              | 101 – 115                    | 116 – 130                           | > 130                    | Обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация в связи с аритмией                  |
| Брадикардия<br>ударов<br>в<br>минуту***                    | 50 – 54                      | 45 – 49                             | < 45                     | Обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация в связи с аритмией                  |
| Гипертония<br>(систолическое<br>давление) - мм<br>рт. ст.  | 141 – 150                    | 151 – 155                           | > 155                    | Обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация по поводу патологической гипертонии |
| Гипертония<br>(диастолическое<br>давление) - мм<br>рт. ст. | 91 – 95                      | 96 – 100                            | > 100                    | Обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация по поводу патологической гипертонии |
| Гипотензия<br>(систолическое<br>давление)– мм              | 85 – 89                      | 80 – 84                             | < 80                     | Обращение в отделение неотложной помощи или госпитализация по поводу                           |

|   |         |         |      |                     |
|---|---------|---------|------|---------------------|
| рт. ст.                                 |         |         |      | гипотензивного шока |
| Частота дыхания<br>- вдохов в<br>минуту | 17 – 20 | 21 – 25 | > 25 | Интубация           |

\* Участник должен находиться в состоянии покоя при измерении всех показателей жизненно важных функций.

\*\* Температура при измерении в полости рта; исключить недавнее употребление горячих или холодных напитков и курение.

\*\*\* Если частота сердечных сокращений в состоянии покоя находится в пределах 60-100 ударов в минуту. При определении брадикардии у некоторых здоровых участников, например, у тренированных спортсменов, следует руководствоваться клиническим суждением.

**Таблица 24.**

| Системные<br>(общие) | Легкие<br>(степень 1)  | Умеренной<br>степени<br>(степень 2)  | Тяжелое<br>(степень 3)   | Потенциально<br>опасное для<br>жизни<br>(степень 4)   |
|----------------------|--|--|--|---|
| Тошнота/рвота        | Отсутствие<br>интерференции<br>с физической<br>активностью<br>или 1 - 2<br>эпизода/24 часа | Незначительная<br>интерференция с<br>физической<br>активностью или ><br>2 эпизодов/24 часа | Препятствует<br>повседневной<br>активности,<br>> требует<br>амбулаторной<br>внутривенной<br>гидратации | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или<br>госпитализация<br>по поводу<br>гипотензивного<br>шока |
| Диарея               | 2-3 эпизода<br>жидкого стула<br>или < 400 г/24<br>часа                                     | 4-5 эпизодов стула<br>или 400 - 800 г/24<br>часа   | 6 или более<br>водянистых<br>стулов или > 800<br>г/24 часа или<br>требуется                            | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или<br>госпитализация  |



|               |  |   |   |  |
|---------------|--|---|---|--|
|               |  |   | амбулаторная<br>внутривенная<br>гидратация  |  |
| Головная боль | Отсутствие<br>интерференции<br>с физической<br>активностью | Повторное<br>использование<br>ненаркотического<br>обезболивающего<br>средства > 24 часов<br>или<br>незначительная<br>интерференция с<br>физической<br>активностью | Значительный;<br>любое<br>использование<br>наркотического<br>обезболивающего<br>средства или<br>интерференция в<br>повседневной<br>деятельности | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или<br>госпитализация |
| Утомляемость  | Отсутствие<br>интерференции<br>с физической<br>активностью | Незначительная<br>интерференции с<br>физической<br>активностью  | Значительная;<br>препятствует<br>повседневной<br>деятельности   | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или<br>госпитализация |
| Миалгия       | Отсутствие<br>интерференции<br>с физической<br>активностью | Незначительная<br>интерференции с<br>физической<br>активностью  | Значительная;<br>препятствует<br>повседневной<br>деятельности   | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или<br>госпитализация |

Таблица 25.

| Системное<br>заболевание   | Легкое<br>(степень 1)                                      | Умеренное<br>(степень 2)  | Тяжелое<br>(степень 3)                                       | Потенциально<br>опасное для<br>жизни (степень<br>4)  |
|--|--|---|--|--|
| Заболевание или<br>клиническое<br>нежелательное<br>явление ( как | Отсутствие<br>интерференции<br>с физической<br>активностью | Незначительное<br>препятствие для<br>повседневной<br>деятельности, не | Препятствует<br>повседневной<br>деятельности и<br>не требует | Обращение в<br>отделение<br>неотложной<br>помощи или |

|   |  |                                     |                            |                |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|----------------|
| определено в соответствии с действующими правилами) |  | требуемое медицинское вмешательство | медицинского вмешательства | госпитализация |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|----------------|

Таблица 26.

| Сыворотка*  | Легкие (степень 1)     | Умеренной степени (степень 2) | Тяжелое (степень 3) | Потенциально опасное для жизни (степень 4) **   |
|---|------------------------|-------------------------------|---------------------|---|
| Натрий – Гипонатриемия мэкв/л                             | 132 – 134              | 130 – 131                     | 125 – 129           | < 125   |
| Натрий – гипернатриемия мэкв/л                            | 144 – 145              | 146 – 147                     | 148 – 150           | > 150   |
| Калий – гиперкалиемия мэкв/л                              | 5,1 – 5,2              | 5,3 – 5,4                     | 5,5 – 5,6           | > 5,6   |
| Калий – гипокалиемия мэкв/л                               | 3,5 – 3,6              | 3,3 – 3,4                     | 3,1 – 3,2           | < 3,1   |
| Глюкоза – гипогликемия мг/дл                              | 65 – 69                | 55 – 64                       | 45 – 54             | < 45  |
| Глюкоза – гипергликемия натощак – мг/дл случайная – мг/дл | 100 – 110<br>110 – 125 | 111 – 125<br>126 – 200        | >125<br>>200        | Потребность в инсулине или гиперосмолярная кома |
| Азот мочевины в крови BUN мг/дл                           | 23 – 26                | 27 – 31                       | > 31                | Требуется диализ                                |
| Креатинин – мг/дл   | 1,5 – 1,7              | 1,8 – 2,0                     | 2,1 – 2,5           | > 2,5 или требуется диализ                      |
| Кальций гипокальциемия мг/дл                              | 8,0 – 8,4              | 7,5 – 7,9                     | 7,0 – 7,4           | < 7,0   |
| Кальций гиперкальциемия мг/дл                             | 10,5 – 11,0            | 11,1 – 11,5                   | 11,6 – 12,0         | > 12,0  |
| Магний – гипوماгнемия                                     | 1,3 – 1,5              | 1,1 – 1,2                     | 0,9 – 1,0           | < 0,9   |

|   |                        |                  |                      |              |
|---|------------------------|------------------|----------------------|--------------|
| мг/дл   |                        |                  |                      |              |
| Фосфор – гипофосфатемия   | 2,3 – 2,5              | 2,0 – 2,2        | 1,6 – 1,9            | < 1,6        |
| мг/дл   |                        |                  |                      |              |
| СРК – мг/дл   | 1,25 – 1,5 x<br>ВГН*** | 1,6 – 3,0 x ВГН  | 3,1 – 10 x ВГН       | > 10 x ВГН   |
| Альбумин<br>гипоальбуминемия г/дл   | 2,8 – 3,1              | 2,5 – 2,7        | < 2,5                | --           |
| Общий белок<br>гипопротеинемия г/дл   | 5,5 – 6,0              | 5,0 – 5,4        | < 5,0                | --           |
| Щелочная фосфатаза -<br>коэффициент повышения<br>уровня   | 1,1 – 2,0 x<br>ВГН     | 2,1 – 3,0 x ВГН  | 3,1 – 10 x<br>ВГН    | > 10 x ВГН   |
| Функциональные пробы<br>печени – коэффициент<br>повышения уровня АЛТ,<br>АСТ                                | 1,1 – 2,5 x<br>ВГН     | 2,6 – 5,0 x ВГН  | 5,1 – 10 x<br>ВГН    | > 10 x ВГН   |
| Билирубин – при любом<br>повышении<br>функциональных<br>печеночных проб,<br>коэффициент повышения<br>уровня | 1,1 – 1,25 x<br>ВГН    | 1,26 – 1,5 x ВГН | 1,51 – 1,75 x<br>ВГН | > 1,75 x ВГН |
| Билирубин – при<br>нормальных показателях<br>печеночных проб;<br>коэффициент повышения<br>уровня            | 1,1 – 1,5 x<br>ВГН     | 1,6 – 2,0 x ВГН  | 2,0 – 3,0 x<br>ВГН   | > 3,0 x ВГН  |
| Холестерин  | 201 – 210              | 211 – 225        | > 226                | --           |
| Ферменты поджелудочной<br>железы – амилаза, липаза  | 1,1 – 1,5 x<br>ВГН     | 1,6 – 2,0 x ВГН  | 2,1 – 5,0 x<br>ВГН   | > 5,0 x ВГН  |

\*Лабораторные показатели, приведенные в таблицах, служат в качестве рекомендаций и зависят от нормальных параметров, установленных в учреждении.

\*\* Клинические признаки или симптомы, связанные с лабораторными

отклонениями, могут привести к тому, что лабораторные отклонения будут квалифицированы как потенциально опасные для жизни (степень 4). Например, низкий уровень натрия, который находится в пределах параметра степени 3 (125-129 мМЕ/л), должен быть зарегистрирован как случай гипонатриемии степени 4, если у участника был зафиксирован новый судорожный припадок, связанный с низким уровнем натрия.

\*\*\*«ВГН» - верхняя граница нормального диапазона.

**Таблица 27.**

| Гематология*   | Легкие<br>(степень 1)      | Умеренной<br>степени<br>(степень 2) | Тяжелое<br>(степень 3) | Потенциально<br>опасное для жизни<br>(степень 4) |
|--|----------------------------|-------------------------------------|------------------------|--|
| Гемоглобин (у женщин) -<br>г/дл  | 11,0 – 12,0                | 9,5 – 10,9                          | 8,0 – 9,4              | < 8,0  |
| Изменение гемоглобина<br>(женщины) по<br>сравнению с исходным<br>значением - г/дл    | Любое<br>снижение –<br>1,5 | 1,6 – 2,0                           | 2,1 – 5,0              | > 5,0  |
| Гемоглобин (у мужчин) -<br>г/дл  | 12,5 – 13,5                | 10,5 – 12,4                         | 8,5 – 10,4             | < 8,5  |
| Изменение гемоглобина<br>(у мужчин) по<br>сравнению с исходным<br>значением – г/день | Любое<br>снижение –<br>1,5 | 1,6 – 2,0                           | 2,1 – 5,0              | > 5,0  |
| Увеличение лейкоцитов -<br>клеток/мм <sup>3</sup>                                    | 10 800 –<br>15 000         | 15 001 –<br>20 000                  | 20 001 –<br>25 000     | > 25 000   |
| Снижение лейкоцитов -<br>клеток/мм <sup>3</sup>                                      | 2 500 – 3 500              | 1 500 – 2 499                       | 1 000 – 1 499          | < 1 000  |
| Снижение нейтрофилов -<br>клеток/мм <sup>3</sup>                                     | 1 500 – 2 000              | 1 000 – 1 499                       | 500 – 999              | < 500  |
| Эозинофилы<br>клеток/мм <sup>3</sup>   | 650 – 1500                 | 1501 - 5000                         | > 5000                 | Гиперэозинофильный                               |

|   |                    |                   |                   |   |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|---|
| Пониженный уровень тромбоцитов клеток/мм <sup>3</sup>           | 125 000 – 140 000  | 100 000 – 124 000 | 25 000 – 99 000   | < 25 000  |
| ПВ – увеличение по фактору (протромбиновое время)               | 1,0 – 1,10 x ВГН** | 1,11 – 1,20 x ВГН | 1,21 – 1,25 x ВГН | > 1,25 ВГН  |
| ЧТВ – увеличение по фактору (частичное тромбопластиновое время) | 1,0 – 1,2 x ВГН    | 1,21 – 1,4 x ВГН  | 1,41 – 1,5 x ВГН  | > 1,5 x ВГН   |
| Увеличение фибриногена - мг/дл                                  | 400 – 500          | 501 – 600         | > 600             | --  |
| Снижение фибриногена - мг/дл                                    | 150 – 200          | 125 – 149         | 100 – 124         | < 100 или связано с выраженным кровотечением или синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (DIC) |

\* Лабораторные показатели, приведенные в таблицах, служат в качестве рекомендаций и зависят от нормальных параметров учреждения. \*\* «ВГН» - верхняя граница нормального диапазона.

Таблица 28.

| Моча*   | Легкие (степень 1)  | Умеренной степени (степень 2) | Тяжелое (степень 3) | Потенциально опасное для жизни (степень 4) |
|---------|---------------------|-------------------------------|---------------------|--|
| Белок   | Следовые количества | 1+                            | 2+                  | Госпитализация или диализ                  |
| Глюкоза | Следовые количества | 1+                            | 2+                  | Госпитализация по поводу гипергликемии     |

|  |        |         |                               |  |
|--|--------|---------|-------------------------------|--|
| Кровь (микроскопическое исследование) – эритроциты в поле зрения при большом увеличении (эритроциты/поле зрения) | 1 - 10 | 11 – 50 | > 50 и/или общий анализ крови | Госпитализация или переливание эритроцитарной массы (PRBC) |
|--|--------|---------|-------------------------------|--|

\* Лабораторные показатели, приведенные в таблицах, служат в качестве рекомендаций и зависят от нормальных параметров учреждения.

Период времени и частота оценки явлений, и последующее наблюдение

[0850] Для оценки нежелательных явлений данные о нежелательных явлениях будут собираться с момента введения первой дозы. Исследователи будут отслеживать все клинические проявления СНЯ до их разрешения или достижения клинической стабильности. Нежелательные явления в целом будут отслеживаться для целей сбора данных в рамках исследования только во время последнего визита в рамках последующего наблюдения/телефонного разговора. Возникновение НЯ или СНЯ может привлечь внимание персонала исследования во время визитов в рамках исследования и опроса участника исследования, обратившегося за медицинской помощью, или при проведении проверки наблюдателем исследования. Во время каждого визита в рамках исследования исследователь будет спрашивать о возникновении НЯ/СНЯ с момента последнего визита. Все НЯ будут зафиксированы в соответствующей CRF.

[0851] Информация, которая должна быть собрана, включает описание явления, время начала, оценку тяжести врачом, связь с исследуемым продуктом (оценивается только теми, кто имеет соответствующую подготовку и полномочия для постановки диагноза), а также время разрешения/стабилизации явления. Все нежелательные явления, возникающие во время исследования, должны быть надлежащим образом задокументированы, независимо от связи.

[0852] Любое медицинское состояние, которое имеется во время скрининга участника, будет считаться исходным и не будет сообщено как НЯ. Однако, если состояние участника исследования ухудшится в любой момент во время исследования, это будет зарегистрировано как НЯ.

### Статистические аспекты

#### *Статистические и аналитические планы*

[0853] План статистического анализа будет разработан для этого исследования и окончательно доработан до блокировки данных исследования и демаскировки.

#### *Наборы данных для анализа*

[0854] Популяция оценки безопасности будет включать всех участников, получающих любой исследуемый препарат (включая плацебо).

### Описание статистических методов

#### *Общий подход*

[0855] Для выполнения всех статистических расчетов и создания сводных данных будет использоваться SAS 9.4 или более поздней версии. Если потребуются дополнительные статистические пакеты, они будут обсуждаться в отчете об исследовании. Это поисковое исследование на малой выборке с основной целью оценить влияние дексмететомидина гидрохлорида на стресс и реактивность на алкогольный стимул, а также субъективные эффекты и эффекты алкоголя, полученные в ходе выполнения алкогольных проб. При обобщении данных исследования категориальные показатели будут обобщены в таблицах с указанием частоты и процента участников (по уровню дозы плацебо, дексмететомидина гидрохлорида 40 мкг и дексмететомидина гидрохлорида 80 мкг, где это применимо); непрерывные данные будут обобщены путем представления среднего значения, стандартного отклонения, медианы и диапазона; а порядковые данные будут обобщены путем представления только медианы и диапазона. Анализы на основе моделей также будут использоваться для получения точечных оценок и соответствующих доверительных интервалов для различных показателей, а также р-значений для сравнения данных между уровнями доз. Представленные р-значения будут основаны на двусторонних тестах, если не указано иное, и, как правило, не корректируются с учетом каких-либо исходных ковариат. Для непрерывных результатов будет проведена проверка нормальности, и, если потребуется, будут применены преобразования или непараметрические тесты. Дополнительная

информация о возможных корректировках ковариатов во вторичных анализах или о нарушениях допущений аналитического метода будет подробно изложена в плане статистического анализа.

Анализ конечной точки (точек) стресса (ПТСР) и реактивности на алкогольные стимулы

[0856] Все данные оценки будут обобщены для каждой измеренной временной точки.

[0857] Большинство показателей, полученных во время оценки стресса и реактивности на алкогольный стимул, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление, оценки STAI-6 и UCS, являются непрерывными и получены в нескольких временных точках. Для оценки реактивности на стресс (ПТСР) траектория этих показателей будет построена с течением времени в зависимости от условий (нейтральные условия по сравнению с травматическими), а также от дозы исследования (плацебо, дексмететомидина гидрохлорид 40 мкг и дексмететомидина гидрохлорид 80 мкг) в рамках каждого условия. Модели повторных измерений с использованием в качестве объясняющих факторов исследуемой дозы, времени в часах относительно начала сеанса ( по возможности предполагая параметрические тенденции), условия и взаимодействия между этими параметрами будут построены, если позволят данные, для проверки и оценки любых различий во времени по условиям и исследуемой дозе (в частности, в условиях стресса). Модели будут контролировать период проведения испытаний/порядок рандомизации и, при необходимости, исходные показатели/баллы для оцениваемого результата. Первичное сравнение, представляющее интерес, будет проводиться в случае наличия различий между всеми исследуемыми уровнями доз. Если будет наблюдаться разница, то будут проведены попарные сравнения между каждой дозой дексмететомидина гидрохлорида и плацебо, а также будет оцениваться наличие потенциальной тенденции доза-ответ. Ответы по шкале VAS являются порядковыми по своей природе, и значения будут обобщены с течением времени как на фигурах, так и в таблицах, при этом не планируется проведение формального анализа на основе модели. Данные в ходе оценки реактивности на алкогольные стимулы будут оцениваться аналогичным образом с построением графика значений во времени в



зависимости от дозы исследования и построением моделей повторных мер с использованием исследуемой дозы, времени в часах относительно начала сеанса и взаимодействия между этими двумя параметрами в качестве объясняющих факторов, если позволяют данные.

Анализ конечных точек алкогольных проб

[0858] Все данные оценки будут обобщены для каждой измеренной временной точки. Большинство показателей, полученных после алкогольных проб, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление и баллы по STAI-6, BAES, UCS и тесту Лафайета с доской с пазами для вставки штырей, являются непрерывными и их сбор проводится как минимум дважды после каждой алкогольной пробы. Траектория этих показателей будет построена во времени, и показатели будут проанализированы с помощью моделей повторных измерений с применением исследуемой дозы (плацебо, дексмететомидина гидрохлорид 40 мкг и дексмететомидина гидрохлорид 80 мкг), времени в часах относительно начала инфузии (предполагая параметрические тенденции, если это возможно) и взаимодействия между этими параметрами в качестве объясняющих факторов, если позволят данные, для проверки и оценки любых различий во времени в зависимости от исследуемой дозы. Модели будут также контролировать период проведения испытаний/порядок рандомизации и, при необходимости, исходные показатели/баллы для оцениваемого результата. Первичное сравнение, представляющее интерес, будет проводиться в случае наличия различий между всеми исследуемыми уровнями доз. Если будет наблюдаться разница, то будут проведены попарные сравнения между каждой дозой дексмететомидина гидрохлорида и плацебо, а также будет оцениваться наличие потенциальной тенденции доза-ответ. Оценки HVLT-R, теста по принципу «да-нет» и RVIP будут проводиться только в рамках каждой алкогольной пробы и будут анализироваться с использованием аналогичных моделей повторных измерений, которые учитывают корреляцию наблюдений по каждому индивидууму в течение периода тестирования, но не предусматривают повторных измерений в рамках периода тестирования. Ответы по шкалам NDS и VAS являются порядковыми по своей природе, и значения будут обобщены с течением времени как на фигурах, так и в таблицах, при этом не

планируется проведение формального анализа на основе модели.

#### Запланированные промежуточные анализы

##### *Обзор безопасности*

[0859] Исследование будет контролироваться DSMB. По каждому обзору исследований будут обобщены исходные данные, данные о распределении участников, воздействии исследуемого препарата, а также первичные и вторичные результаты с акцентом на безопасность участников. Несмотря на то, что существуют правила прекращения исследования, которые приводят к пересмотру исследования со стороны DSMB, нет формальных правил прекращения исследования, основанных на проверке безопасности, которые привели бы к окончательному прекращению исследования без проверки и рекомендации со стороны DSMB.

##### Размер выборки

[0860] Мы ожидаем согласия примерно 40 человек, чтобы получить n=10 участников, с целью сравнения дексмететомидина гидрохлорида 40 мкг и 80 мкг с плацебо по различным показателям стресса (ПТСР) и реактивности на алкогольный стимул, а также субъективного воздействия этанола в лабораторных условиях. Большинство собранных показателей являются непрерывными. Учитывая, что это лабораторное исследование на ранней стадии, будет оценен весь профиль эффектов, чтобы определить, есть ли основания для перехода к более поздней фазе исследований этого соединения для лечения AUD с сопутствующим ПТСР, в отличие от формальной проверки одной гипотезы. Поэтому расчеты сфокусированы на потенциально обнаруживаемых величинах эффекта при сравнении каждой дозы дексмететомидина гидрохлорида с плацебо, а также на точности, которую можно получить при оценке величины эффекта.

##### Процедуры набора/рандомизации/маскирования

[0861] Для минимизации смещения все участники будут проверены на предмет соответствия критериям приемлемости исследования.

[0862] В качестве группы сравнения с активным препаратом исследования будет использован препарат плацебо, а исследование будет проводиться в режиме двойной

маскировки, при этом как участники, так и исследователи и персонал исследовательского центра, взаимодействующие с участниками и оценивающие результаты исследования, будут замаскированы в отношении назначения лечения. Единственными лицами в исследовательском центре, имеющими доступ к информации о назначении лечения, будут фармацевты-исследователи.

[0863] Поскольку впервые спирт будет применяться в сочетании с дексмететомидина гидрохлоридом, все участники будут рандомизированы для получения дексмететомидина гидрохлорида 40 мкг, 80 мкг или плацебо по схеме модифицированной перекрестной рандомизации, при которой все участники получают каждый возможный препарат исследования, но перед получением более высокой дозы (80 мкг) должны получить дозу 40 мкг. В частности, каждый участник будет рандомизирован в один из следующих порядков получения исследуемого препарата во время сеансов исследования.

**Таблица 29.**

|                                 | Назначение исследуемого препарата по сеансу исследования |                                |                                |
|---------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Последовательность рандомизации | 1  | 2                              | 3                              |
| A                               | Плацебо  | Дексмететомидина<br>HCl 40 мкг | Дексмететомидина<br>HCl 80 мкг |
| B                               | Дексмететомидина<br>HCl 40 мкг                           | Плацебо                        | Дексмететомидина<br>HCl 80 мкг |
| C                               | Дексмететомидина<br>HCl 40 мкг                           | Дексмететомидина<br>HCl 80 мкг | Плацебо                        |

Участники будут случайным образом распределены между этими последовательностями рандомизации таким образом, что 3 участника будут рандомизированы для последовательностей A и C, а 4 участника будут рандомизированы для последовательности B.

**Пример 9. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое**

исследование для определения эффективности и безопасности пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта при ажитации, ассоциированной с педиатрической шизофренией и биполярным расстройством

### Цели

#### *Первичная цель*

[0864] Определить, может ли однократная доза пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта по сравнению с плацебо эффективно уменьшать симптомы острой ажитации, связанной с педиатрической шизофренией и биполярным расстройством.

#### *Ключевая вторичная цель*

[0865] Определить самое раннее время, когда становится очевидным влияние на ажитацию.

#### *Другие вторичные цели*

[0866] Дальнейшее определение эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) пленки дексмететомидина гидрохлорида для слизистой оболочки полости рта для лечения острой ажитации, ассоциированной с педиатрической шизофренией и биполярным расстройством.

#### *Первичная конечная точка*

[0867] Основным определяемым параметром в этом исследовании эффективности будет абсолютное изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем в момент времени 2 часа.

### Вторичные конечные точки

#### *Ключевые вторичные конечные точки*

[0868] Ключевой вторичной конечной точкой эффективности будет абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла PEC через 90, 60, 45, 30, 20 и 10 минут.

[0869] Другими вторичными конечными точками будут:

1. Общее клиническое улучшение после введения исследуемого препарата, измеренное по шкале CGI-I.
2. Продолжительность успокаивающего эффекта, описываемая изменением общего балла PEC и балла ACES по сравнению с исходным уровнем через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.
3. Эффект на общие психотические симптомы и на балл по подшкалам (общая, положительная, отрицательная подшкалы, а также подшкала общей психопатологии PANSS).
4. Изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла PEC в динамике, измеренное от 10 минут до 24 часов после введения дозы.
5. Субъекты, у которых наблюдался ответ по шкалам PEC и CGI-I через 2 часа после введения дексметомидина через слизистую оболочку рта по сравнению с плацебо.
  - a. Субъекты, у которых наблюдался ответ по шкале PEC будут определяться как те, которые достигли по меньшей мере 40% снижения общего балла по шкале PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы или ранее.
  - b. Субъекты, у которых наблюдался ответ по шкале CGI-I, определялись как субъекты с баллом 1 или 2 по шкале CGI-I (субъекты, у которых не наблюдался ответ по шкале CGI-I, определялись как субъекты с баллом от 3 до 7 через 2 часа после введения дозы).
6. Время до неотложного приема лекарственного средства в течение всего 24-часового периода оценки после лечения для субъектов, получавших пленку дексметомидина по сравнению с плацебо.
7. Количество субъектов в группе лечения, получивших препараты для неотложной помощи в течение 4 часов после введения дозы и в течение 24 часов после введения исследуемого препарата.
8. Профиль безопасности пленки дексметомидина для слизистой оболочки

полости рта, измеренный по отчетам о показателях жизненно важных функций и TEAE.

9. Характеристики популяции пациентов по оценке YMRS (только для биполярного расстройства).
10. Общая переносимость с точки зрения отчетов TEAE и локальной (сублингвальной/буккальной) переносимости пленки для ротовой полости.
11. Описательная фармакокинетика пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в популяции субъектов.
12. Приемлемость, вкус и привлекательность исследуемых препаратов для испытуемых с помощью шкалы привлекательности препаратов.

#### Дизайн исследования

[0870] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики пленки дексмететомидина пленки для слизистой оболочки полости рта у детей и подростков мужского и женского пола (в возрасте 10–17 лет включительно для пациентов с биполярным расстройством; в возрасте 13 лет-17 лет включительно для пациентов с шизофренией) в состоянии острой ажитации, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством, шизофреноподобным и биполярным расстройством.

[0871] Дозы 80 мкг и 120 мкг были выбраны на основе моделирования и имитации популяционной ФК (PopPK) в качестве доз для детей и подростков для получения аналогичного воздействия, как и при использовании безопасных и эффективных доз у взрослых (120 мкг и 180 мкг). В этом исследовании субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в дозах 80 мкг, 120 мкг или соответствующей пленки плацебо, стратифицированных по типу заболевания (биполярное расстройство или шизофрения) и по региону (США по сравнению с Европой). Рандомизация в рамках исследования будет проводиться с помощью компьютера. Эти дозы были выбраны с помощью моделирования и имитации, чтобы получить воздействие и активность,

аналогичные безопасным и эффективным дозам для взрослых. В случае стойкой или рецидивирующей ажитации после оценки через 2 часа (изменение PЕC по сравнению с исходным уровнем составляет  $\leq 40\%$ ) и при отсутствии опасений по поводу безопасности субъектам может быть введена повторная доза в размере половины исходного уровня дозы. Допускается не более 2 повторных доз на одного субъекта в течение 12 часов после введения первой дозы, при этом между каждой дозой должно пройти не менее 2 часов. Субъекты могут получить повторную дозу только в том случае, если они гемодинамически стабильны и не страдают гипотонией, о чем свидетельствует показатель САД  $< 90$  мм рт. ст. Субъекты не могут получать повторную дозу, если у них наблюдается отклонение в показателях в ортостатическом положении или если они испытывают НЯ, которые, по оценке исследователя, исключают повторное введение дозы.

[0872] Субъекты, потенциально соответствующие критериям участия (субъекты в состоянии острой ажитацией, у которых диагностированы шизофрения, шизоаффективное или биполярное расстройство), могут быть выявлены в амбулаторных клиниках, учреждениях охраны психического здоровья, психиатрических клиниках или учреждениях неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского и психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как госпитализированы с острой ажитацией, так и пациенты уже находящиеся в стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты будут находиться под медицинским наблюдением в условиях клинических исследовательских центров или в больнице во время процедур скрининга для оценки соответствия критериям.

#### Методика распределения субъектов по группам лечения

[0873] После подтверждения соответствия критериям субъекты будут рандомизированы для получения пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 80 мкг, 120 мкг или соответствующего плацебо. Во время дозирования обученный сотрудник проинструктирует субъектов самостоятельно вводить исследуемый препарат сублингвально или буккально, удерживая исследуемый препарат в подъязычной полости или буккальном пространстве до растворения. Участникам будет разрешено пить жидкости по желанию не менее чем

через 15 минут после завершения введения дозы. В случае стойкой или рецидивирующей ажитации после оценки через 2 часа (изменение PЕC по сравнению с исходным уровнем составляет  $\leq 40\%$ ) и при отсутствии опасений по поводу безопасности субъектам может быть введена повторная доза в размере половины исходного уровня дозы. Допускается не более 2 повторных доз на одного субъекта в течение 12 часов после введения первой дозы, при этом между каждой дозой должно пройти не менее 2 часов.

[0874] Субъекты могут получить повторную дозу только в том случае, если они гемодинамически стабильны и не страдают гипотонией, о чем свидетельствует показатель систолического артериального давления (САД)  $< 90$  мм рт. ст. Субъекты не могут получать повторную дозу, если у них наблюдается отклонение в показателях в ортостатическом положении или если они испытывают НЯ, которые, по оценке исследователя, исключают повторное введение дозы. Все оценки эффективности и безопасности, перечисленные через 2 часа после первой дозы, будут повторно оцениваться после каждой повторной дозы. Дополнительные образцы для оценки фармакокинетики могут быть получены через 2 часа после каждой дополнительной дозы у субъектов, получивших повторную дозу.

[0875] Эффективность, безопасность и фармакокинетика будут измеряться на протяжении всего периода лечения. Оценки безопасности и переносимости, включая показатели жизненно важных функций и данные электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, будут контролироваться до введения дозы, в течение всего периода после введения дозы и в день 7 (+2). Будут также оценены применимость и переносимость состава пленки для слизистой оболочки полости рта у подростков. Субъектов также будут оценивать на наличие местного раздражения в области, куда была помещена пленка.

[0876] Соответствующие исследования будут повторять при получении любых отклонений от нормы показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми. В случае любого отклонения в результатах исследования, которое считается клинически значимым, будут проводиться повторные анализы в течение периода наблюдения и до тех пор, пока



значение не вернется к исходному уровню (или в пределах нормы), до тех пор, пока исследователь не сочтет отклонение стабильным и более не представляющим клинического значения, или до тех пор, пока субъект не будет потерян для последующего наблюдения.

*Количество субъектов (запланировано)*

[0877] Планируется включить в исследование примерно 120 человек, минимум по 40 человек по каждому показанию биполярного расстройства и шизофрении.

*Критерии включения*

1. Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 10 до 17 лет включительно с биполярным расстройством и в возрасте от 13 до 17 лет включительно с шизофренией.
2. Субъект или законный представитель (в соответствии с местными нормативными требованиями в отношении установленного законом возраста согласия на участие в исследовании) может подписать и поставить дату в письменной версии ФИС до начала любых квалификационных процедур для конкретного исследования.
3. Субъект соответствует критериям DSM-5 в отношении шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства или другого уточненного/неуточненного спектра шизофрении и/или других психотических расстройств.
4. ИЛИ
5. Субъект соответствует критериям биполярного расстройства DSM-5 (биполярное расстройство I или II).
6. Субъект оценивается как находящийся в состоянии клинической ажитации на скрининге и на исходном уровне с общим баллом  $\geq 14$  по 5 пунктам (ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение), включая компонент возбуждения PANSS (PEC).

7. Субъект имеет оценку  $\geq 4$  балла по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PЕC на исходном уровне.
8. Субъект находится в хорошем общем состоянии здоровья до участия в исследовании, что определялось при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном обследовании, ЭКГ в 12 отведениях с полосой ритма, по биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению исследователя.
9. Субъекты женского пола, если они являются потенциально детородными и ведут активную половую жизнь, и субъекты мужского пола, если они ведут половую жизнь с партнером детородного возраста, которые согласны применять приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контроля над рождаемостью на протяжении всего исследования и в течение одной недели после окончания исследования.
10. Медицински приемлемые методы контрацепции, которые может применять участник и/или его/ее партнер, включают воздержание от половой жизни, противозачаточные таблетки или пластыри, диафрагму со спермицидом, внутриматочную спираль, презерватив с пеной или спермицидом, вагинальные спермицидные суппозитории, хирургическую стерилизацию и прогестинный имплант или инъекцию. К запрещенным методам относятся: календарный метод, прерванный половой акт, применение только презерватива или только диафрагмы.

#### Критерии невключения

1. Субъекты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, включая положительное определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или наркотических средств (за исключением ТНС) в ходе скрининга мочи.
2. Субъекты с СДВГ, получавшие альфа2-адреномиметики (клонидин, гуанфацин).
3. Субъекты с ажитацией, которую нельзя отнести к шизофрении или биполярному расстройству (биполярному расстройству I или II),

диагностированному по критериям DSM-5.

4. Применение бензодиазепинов или других снотворных или антипсихотических препаратов для перорального приема или короткого действия за 4 часа до приема исследуемого лечения.
5. Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами (теразозин, доксазозин, тамсулозин, альфузозин или
6. празозин) или другими запрещенными препаратами.
7. Субъекты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любой субъект с ответом «да» на пункты 4 или 5 по шкале C-SSRS.
8. Субъекты женского пола с положительным тестом на беременность при скрининге.
9. Субъекты с гидроцефалией, судорожным расстройством или тяжелой травмой головы, опухолью головного мозга или менингитом в анамнезе.
10. Обмороки в анамнезе или другие обморочные приступы, текущие признаки гиповолемии, ортостатической гипотензии или исходная частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту (уд/мин) или систолическое/диастолическое артериальное давление (ДАД) в покое <90/60 мм рт.ст. при скрининге и перед введением дозы.
11. Субъекты с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми, которые могут иметь клинические последствия для участия субъекта в исследовании.
12. Субъекты с серьезными или нестабильными заболеваниями. К ним относятся текущая печеночная недостаточность (от умеренной до тяжелой степени) или почечные, респираторные, эндокринологические или гематологические заболевания.
13. Субъекты, получившие исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода агитации.

14. Субъекты, которых исследователь по какой-либо причине считает неподходящими кандидатами для получения дексмететомидина, например, субъекты с аллергическими реакциями на дексмететомидин в анамнезе.

15. Субъекты с атриовентрикулярной блокадой в анамнезе.

*Испытуемый препарат, доза и способ применения*

[0878] Пленка дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта представляет собой тонкопленочный состав дексмететомидина для перорального растворения для сублингвального или буккального введения. Препарат представляет собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, приблизительно 286 мм<sup>2</sup> по площади и толщиной 0,7 мм, предназначенной для полного растворения в сублингвальном или буккальном пространстве в течение 1-3 минут.

*Терапия сравнения, дозировка и способ введения*

[0879] Соответствующая пленка плацебо с теми же неактивными ингредиентами для сублингвального или буккального применения.

*Продолжительность лечения*

[0880] 1 день

*Критерии оценки*

*Оценка эффективности*

[0881] Оценка воздействия препарата на острую агитацию будет проводиться с помощью шкалы PESC, которая включает 5 пунктов, ассоциированных с агитацией: послабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение. Каждый пункт оценивается от 1 (минимум) до 7 (максимум), а общий итоговый балл варьируется от 5 до 35. Для определения общего клинического улучшения после введения препарата также будет использоваться CGI-I.

[0882] Общую агитацию и седативный эффект будут оценивать по Шкале агитации и спокойствия (ACES), в которой 1 означает выраженную агитацию; 2– умеренную агитацию; 3– легкую агитацию; 4– нормальное поведение; 5– легкое спокойствие;

6– умеренное спокойствие; 7– выраженное спокойствие; 8– глубокий сон; и 9 – сон без пробуждения.

#### *Оценки безопасности и переносимости*

[0883] Будут контролироваться нежелательные явления (НЯ), клинические лабораторные тесты, ЭКГ в 12 отведениях с полосой ритма и показатели жизненно важных функций. Будут регистрироваться все наблюдаемые и добровольно сообщаемые НЯ будут зарегистрированы и оценены. Будет проводиться мониторинг показателей жизненно важных функций, включая САД, ДАД и частоту сердечных сокращений. Пульсоксиметрия и частота дыхания будут оцениваться в различные моменты времени. Место нанесения пленочного препарата для слизистой оболочки полости рта (слизистой оболочки щек) также будут осматривать на наличие признаков местного раздражения.

[0884] По усмотрению исследователя или назначенного лица, неотложная терапия лоразепамом перорально/в/м может быть начата в качестве стандарта лечения острой ажитации. Другие лекарственные препараты могут использоваться в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи, утвержденным в учреждении. При проведении неотложной терапии лекарство, время, доза и показания должны быть четко записаны как «для устранения ажитации» в CRF и первичных документах.

#### *Дополнительные оценки*

[0885] Демографические данные, медицинский и психиатрический анамнез, психотические симптомы (PANSS), курение в анамнезе, предшествующие и сопутствующие лекарственные препараты, медицинский осмотр и беременность.

#### *Фармакокинетика*

[0886] Оценка ФК будет проводиться с помощью анализа РорРК с использованием единичных образцов, собранных в течение 2, 4, 8 и 24 часов после введения дозы и представленных отдельно. Анализ РорРК/фармакодинамики (ФД) концентрации в плазме по сравнению с клиническим ответом и ключевыми параметрами безопасности будет изучен и сообщен с использованием отдельного SAP и отчета. Может быть представлена графическая оценка ФК относительно показателей жизненно важных функций и других потенциальных параметров ФД.

Таблица 30. График мероприятий

| Мероприятие  | SCR | Оценка лечения, день 1 |           |        |        |        |        |     |          |        |        | До введения дозы <sup>1</sup> | День 2, последующее наблюдение | День 3 (+1 день) | День 7 (+2 дня) |        |        |
|--|-----|------------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|-----|----------|--------|--------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|--------|--------|
|  |     | ≤28 дней               | -1 ч до 0 | 10 мин | 20 мин | 30 мин | 45 мин | 1 ч | 1,5 часы | 2 часы | 4 часы |                               |                                |                  |                 | 6 часы | 8 часы |
| Информированное согласие/согласие недееспособного пациента | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| Критерии включения/исключения                              | X   | X                      |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| Демографические данные                                     | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| Медицинский анамнез  | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| Физикальный осмотр   | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               | X                              |                  |                 |        |        |
| Масса тела   | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               | X                              |                  |                 |        |        |
| Рост   | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| ИМТ  | X   |                        |           |        |        |        |        |     |          |        |        |                               |                                |                  |                 |        |        |
| Показатели жизненно важных функций в покое <sup>4</sup>    | X   | X                      |           |        | X      |        | X      |     | X        | X      | X      | X                             | X                              | X                | X               | X      | X      |
| Показатели жизненно важных функций в нагрузке <sup>4</sup> | X   | X                      |           |        |        |        |        |     | X        | X      |        | X                             | X                              | X                | X               | X      | X      |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| функций<br>ортостатическом<br>положении <sup>4</sup> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Пульсоксиметрия                                      |   | X |   |   | X |   | X |   | X | X |   | X |   |   |   |   |  |
| ЭКГ с полосой<br>ритма <sup>3</sup>                  | X | X |   |   |   |   |   |   | X |   |   |   | X |   |   |   |  |
| Алкоголь<br>выдыхаемом<br>воздухе                    |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| МНИ  | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Клинические<br>лабораторные<br>оценки <sup>2</sup>   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X | X |  |
| CGI-тяжесть <sup>6</sup>                             | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| C-SSRS   | X | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | X | X | X |   |  |
| Госпитализация<br>отделение                          | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| PCRS <sup>5</sup>                                    | X | X |   |   |   |   |   |   | X |   |   |   | X |   |   |   |  |
| PEC <sup>5</sup>                                     | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |   |   |  |
| YMRS (только при<br>биполярном<br>расстройстве)      |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   | X |   | X |   |   |   |  |
| PANSS (только<br>для<br>шизофрении) <sup>9</sup>     |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   | X |   | X |   |   |   |  |
| ACES <sup>5</sup>                                    |   | X |   |   |   |   |   |   | X | X |   | X |   |   |   |   |  |
| Рандомизация   |   | X |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |

Таблица 31.

| Мероприятие | SCR | Оценка лечения, день 1        |  |  |                  |
|-------------|-----|-------------------------------|--|--|------------------|
|             |     | До введения дозы <sup>1</sup> | Время после введения дозы <sup>1</sup> | День 2, последующее наблюдение (+1 день) | День 3 (+1 день) |
|             |     |                               |  | День 7 (+2 дня)                          |                  |

| Временная точка  | ≤28 дней | от -1 ч до 0 | 10 мин | 20 мин | 30 мин | 45 мин | 1 ч | 1,5 часа | 2 часа | 4 часа | 6 часа | 8 часа | 24 часа<br>(-9/+12 часов) | Описание исследования |
|--|----------|--------------|--------|--------|--------|--------|-----|----------|--------|--------|--------|--------|---------------------------|-----------------------|
| Введение исследуемого препарата <sup>10</sup>            |          | X            |        |        |        |        |     |          |        |        |        |        |                           |                       |
| Шкалы привлекательности препаратов                       |          |              |        | X      |        |        |     |          |        |        |        |        |                           |                       |
| Опросник привлекательности                               |          |              |        | X      |        |        |     |          |        |        |        |        |                           |                       |
| CGI-улучшение <sup>6</sup>                               |          |              |        |        | X      |        | X   | X        | X      |        |        |        |                           |                       |
| Буккальная оценка местного раздражения <sup>7</sup> (SL) |          |              |        |        | X      |        |     | X        | X      |        |        |        | X                         |                       |
| Взятие образцов для анализа ФК <sup>8</sup>              |          |              |        |        |        |        |     | X        | X      |        |        | X      | X                         |                       |
| Сопутствующие лекарственные препараты                    | X        | X            | X      |        |        |        |     |          |        |        |        |        | X                         | X                     |
| Нежелательные явления                                    | X        | X            | X      |        |        |        |     |          |        |        |        |        | X                         | X                     |

ACES = Шкала оценки агитации-спокойствия; C-SSRS = шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений; CGI = общее клиническое впечатление; CLIA = поправки к закону по совершенствованию клинических лабораторий; ДАД = диастолическое артериальное давление; ЭКГ = электрокардиограмма; ч = час; мин = минута; MINI = Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса; PANSS = шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PCRS = сценарий напоминания о плацебо-контроле; PEC = Шкала позитивных и негативных синдромов – компонент возбуждения; ФК = фармакокинетический; Pre-trt = предварительное лечение; САД = систолическое артериальное давление; SCR = скрининг; SL = сублингвальный; YMRS = Шкала Янга для оценки выраженности мании

<sup>10</sup>Оценки, проводимые перед введением дозы, будут иметь окно в 60 минут до введения дозы, за исключением PEC и ACES, которые будут проводиться в



пределах 15 минут после введения дозы (от 15 до 0 минут). Все оценки после введения дозы имеют окно  $-5/+15$  минут для оценки через 1,5 часа,  $-5/+25$  минут для оценки через 2 часа (за исключением PЕС, которая имеет окно  $\pm 5$  минут) и  $\pm 30$  минут для оценки через 4, 6 и 8 часов, а полная оценка по PANSS может быть выполнена в любое время.

<sup>2</sup>Лабораторные исследования безопасности включают биохимический анализ, гематологический анализ, анализ на содержание электролитов, анализ мочи, анализ мочи на содержание психоактивных веществ (местная лаборатория, проводится только во время скрининга), определение содержания паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (проводится только во время скрининга), анализ мочи на беременность (проводится во время скрининга) и анализ сыворотки крови на беременность (визит 7/окончание исследования).

<sup>3</sup>Лабораторные оценки во время скрининга/при включении: лабораторных анализов образцов в местной лаборатории, взятых в пределах 7 дней до скрининга, может быть достаточно, за исключением скрининга мочи на психоактивные вещества. Если результаты были недоступны в тот же день, для подтверждения можно было выполнить тест, не требующий сертификации CLIA; при этом результаты из CLIA-сертифицированной лаборатории должны быть зарегистрированы после их получения. Оценки центральной лабораторией должны проводиться во время скрининга, в день 3 и день 7.

<sup>4</sup>Нет необходимости в повторении ЭКГ до введения дозы, если в день введения дозы записывали скрининговую ЭКГ. ЭКГ, записанные после введения исследуемого препарата должны быть выполнены до оценки ФК.

<sup>5</sup>Показатели жизненно важных функций в состоянии покоя (САД, ДАД и частота сердечных сокращений) будут измеряться после того, как субъект проведет в положении лежа 5 мин. во время скрининга, перед введением дозы, через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы, а также в день 3 и день 7. Трехкратные измерения будут проводиться в случае показателя САД  $< 90$  мм рт.ст., ДАД  $< 60$  мм рт.ст. или ЧСС  $< 60$  ударов в минуту. Измерения показателей в ортостатическом положении (САД, ДАД, частота сердечных сокращений и частота дыхания) будут проводиться

через 1, 3 и 5 минут нахождения в положении стоя, а температура будет измеряться в ходе скрининга, до введения дозы и через 2, 4, 8 и 24 часа после введения первой дозы, а также в день 3 и день 7.

<sup>6</sup>Оценку по шкале PEC будут проводить в ходе скрининга, до введения дозы (в течение 15 мин до введения дозы) и через 10, 20, 30, 45 мин; через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Оценку PCRS следовало выполнять до оценки PEC, если это необходимо. Через 6 часов и 24 часа перед проведение опроса PANSS необходимо провести оценку по шкале PEC. Оценка по шкале ACES будет проводиться перед введением дозы (в течение 15 мин до введения дозы), через 2, 4 и 8 часов после введения дозы. В 3 дополнительных пункта PANSS будут заполнены при каждой оценке PEC.

<sup>7</sup> Оценка по шкале CGI-тяжесть будет проведена в ходе скрининга и перед введением дозы. Оценка по шкале CGI-улучшение будет проводиться через 0,5, 1, 2 и 4 часа после введения дозы. <sup>7</sup> Осмотр слизистой оболочки щек будет проведен через 0,5, 2, 4 и 24 часа после введения дозы на предмет местного раздражения.

<sup>8</sup>Забор образцов для анализа ФК с использованием единичных образцов, будет проводиться через 2, 4, 8 и 24 часа (в состоянии бодрствования) после введения дозы. Для временной точки 2 часа образцы для анализа ФК будут взяты после проведения всех других оценок. Образец может не быть взят, если исследователь указывает в первичной документации о том, что субъект находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца для анализа ФК. Несогласие или отказ от всех или любых взятых образцов для ФК не будет ограничительным и не приведет к раннему прекращению участия в исследовании. Показатели жизненно важных функций должны оцениваться до отбора образцов ФК, если оценки проводятся в те же моменты времени.

<sup>9</sup> Оценка PANSS до введения дозы может быть проведена в любое время до введения дозы в день введения дозы и через 6 и 24 часов (-1/+2 часа) после введения дозы. В моменты времени 6 часов и 24 часа после оценки по шкале PEC необходимо провести интервью PANSS. Оценку PANSS в моменты времени 6 часов и 24 часа проводили относительно времени введения дозы.

<sup>10</sup>Исследователь может принять решение о повторном введении дозы субъекту после проведения оценки через 2 часа после введения дозы, если изменение PЕС по сравнению с исходным уровнем составляет  $\leq 40\%$ . Пациентам можно вводить повторную дозу через 2 часа после завершения оценки после введения первой дозы. Повторная доза составляет половину пленки. Пациенты могут дважды получить повторную дозу в течение 12-часового периода после введения первой дозы. Все оценки, перечисленные в этом Графике процедур, проводили через 2 часа после введения первой дозы и повторяли через 2 часа после каждой повторной дозы. Оценки в моменты времени 4, 6 или 8 часов после введения первой дозы, которые попадали в 1-часовой период после оценки, проведенной после введения повторной дозы, проводить не требовалось. Дополнительные образцы для оценки фармакокинетики могут быть получены через 2 часа после каждой дополнительной дозы у субъектов, получивших повторную дозу.

#### Оценки в рамках исследования

##### *Диагностика*

[0887] Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса для детей и подростков (MINI Kid) представляет собой краткое структурированное диагностическое интервью для DSM-5.

##### *Эффективность*

[0888] Эффект исследуемого препарата будет оцениваться с помощью нескольких валидированных инструментов, как указано ниже.

##### *Шкала положительных и отрицательных синдромов (структурированный клинический опрос PANSS)*

[0889] SCI-PANSS представляет собой инструмент, который измеряет тяжесть симптомов шизофрении. Он содержит 4 основных домена: положительный, отрицательный, общая психопатология и составная шкала. Составная шкала получается путем вычитания отрицательного балла по шкале из положительного балла по шкале и может указывать соотношение положительных и отрицательных симптомов. SCI-PANSS содержит вопросы типа «Да/Нет», а также открытые

вопросы. Каждый из 30 пунктов шкалы SCI-PANSS может быть оценен в баллах или ранжирован. 7 рейтинговых баллов представляют собой возрастающие уровни степени тяжести. Рейтинговые баллы обозначаются следующим образом: 1 – отсутствует; 2 – минимальный; 3 – легкий; 4 – умеренный; 5 – умеренно тяжелый; 6 – тяжелый; 7 – крайне тяжелый. Оценка по PANSS будет проводиться только у лиц, страдающих шизофренией.

*PANSS – Компонент возбуждения (PEC)*

*Шкала Янга для оценки выраженности мании (YMRS)*

*Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)*

*Общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S) и улучшении (CGI-I)*

*Сценарий напоминания о плацебо-контроле (PCRS)*

*Шкалы привлекательности препаратов*

*Опросник привлекательности препаратов*

#### Фармакокинетика

[0890] Забор образцов крови (4 мл) будет проводиться в соответствии с графиком мероприятий (таблица 30).

[0891] Для каждого субъекта во время исследования будет собрано до 6 образцов крови (до 24 мл крови) для фармакокинетического анализа. Кроме того, около 30 мл крови будет собрано при скрининге, около 15 мл крови будет собрано в День 3 и около 15 мл крови будет собрано в День 7 (+2) для клинических лабораторных исследований. Ожидается, что общий объем крови, собранной во время исследования, составит примерно 84 мл. По возможности для всех случаев СНЯ будет взят образец крови для фармакокинетического анализа, чтобы оценить возможную связь с воздействием препарата.

#### Статистический анализ

[0892] Данные будут обобщены по видам лечения с использованием описательной статистики (количество субъектов, среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение) для непрерывных переменных и обобщены по видам лечения с использованием частот и процентов для

категориальных переменных.

#### Анализ безопасности

[0893] Все анализы безопасности будут выполняться с использованием популяции для оценки безопасности. Все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, будут включены в популяцию для оценки безопасности.

[0894] Нежелательные явления будут охарактеризованы по типу, тяжести, серьезности и связи с лечением. Нежелательные явления будут кодироваться предпочтительным термином и классом системы органов с применением в самой последней версии MedDRA. Частота НЯ будет обобщена по лечению в целом, по степени тяжести и по связи с исследуемым препаратом. Также будут представлены серьезные НЯ и НЯ, приведшие к прекращению приема исследуемого препарата.

[0895] Показатели жизненно важных функций, ЭКГ с полосой ритма и клинические лабораторные результаты будут обобщены по вариантам лечения. Результаты физического осмотра будут перечислены.

#### Краткое изложение исследования

[0896] Это исследование эффективности и безопасности пленки дексметомидина для слизистой оболочки полости рта у детей и подростков с острой ажитацией и либо биполярным расстройством, либо шизофренией.

#### Подробное описание

[0897] В исследование будет включено около 120 субъектов, рандомизированных по схемам дозирования 80 мкг или 120 мкг пленка дексметомидина для слизистой оболочки полости рта или плацебо. К субъектам с острой ажитацией относятся дети и подростки мужского и женского пола, которые либо недавно поступили в больницу, либо уже поступили и испытывают острую ажитацию. Субъекты будут проживать в исследовательском центре или госпитализированы, чтобы оставаться под медицинским наблюдением во время прохождения процедур скрининга для оценки приемлемости. Оценки эффективности и безопасности периодически будут проводить до и после введения дозы.

#### Дизайн исследования

Тип исследования: интервенционное

Первичная цель: лечение

Фаза исследования: фаза 1

Интервенционная модель исследования: параллельное назначение

В исследовании участники будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 80 мкг, пленки дексмететомидина для слизистой оболочки полости рта в дозе 120 мкг или соответствующей пленки плацебо

Количество групп: 3

Маскировка: двойная (участник, исследователь)

двойное слепое плацебо контролируемое

Распределение: рандомизированное

Набор: 120

**Таблица 32. Группы и вмешательство**

| Группы  | Назначенные вмешательства   |
|---|---|
| Экспериментальный препарат: 80 микрограмм<br>пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая 80 микрограмм дексмететомидина   | Препарат: пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая 80 микрограмм                     |
| Экспериментальный препарат: 120 микрограмм<br>пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая 120 микрограмм дексмететомидина | Препарат: дексмететомидин<br>пленка для слизистой оболочки полости рта, содержащая 120 микрограмм |
| Плацебо компаратор: плацебо<br>пленка для слизистой оболочки полости рта  | Препарат: Пленка плацебо<br>соответствует пленке для слизистой оболочки полости рта               |

Критерии эффективности:*Первичный критерий эффективности*

## 1. Первичная конечная точка

Абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем по Шкале положительных и отрицательных синдромов – общий балл компонента возбуждения (PEC)

[Временная рамка: 120 минуты]

*Вторичный критерий эффективности*

## 2. Ключевая вторичная конечная точка

Абсолютное изменение общего балла по шкале PEC по сравнению с исходным уровнем

[Временная рамка: 90, 60, 45, 30, 20, 10 минут]

Соответствие критериям участия

Минимальный возраст: 10 лет

Максимальный возраст: 17 лет

Пол: Все

По половому признаку: нет

Принимаются здоровые добровольцы: нет

Критерии включения

1. Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 10 до 17 лет включительно с биполярным расстройством (критерии DSM-5) и с субъекты в возрасте от 13 до 17 лет включительно с шизофренией (критерии DSM-5).
2. Пациенты, у которых отмечается клиническая ажитация в ходе скрининга и на исходном уровне с общим баллом  $\geq 14$  по 5 пунктам, включая компонент возбуждения PANSS (PEC).
3. Пациенты, имеющие балл  $\geq 4$  по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PEC на исходном уровне. Участники, которые соглашаются использовать приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контрацепции.

Критерии невключения

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, в том числе алкоголем или наркотиками (за исключением ТНС) при анализе мочи
2. Применение бензодиазепинов или других снотворных или антипсихотических препаратов для перорального приема или короткого действия за 4 часа до приема исследуемого лечения.
3. Пациенты, которые оцениваются как подверженные значительному риску суицида.
4. Пациенты с серьезными или нестабильными заболеваниями.
5. Пациенты, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.
6. Пациенты, которых исследователь по какой-либо причине считает неподходящими кандидатами для получения исследуемого препарата.

**Пример 9. Токсикологическое исследование**

[0898] Цель этого исследования заключалась в том, чтобы оценить потенциальную токсичность полоски для слизистой оболочки полости рта, содержащей дексметомидин в качестве активного ингредиента, при сублингвальном введении два раза в день (с интервалом примерно 8 часов) в течение 13 последовательных недель у собак породы бигль, а также оценить потенциальную обратимость любых результатов после 4-недельного восстановительного периода. Кроме того, также определяли любые признаки местного раздражения, кардиотоксичности, нейротоксичности или безопасности для желудочно-кишечного тракта, а также токсикокинетические характеристики композиций на основе дексметомидина.

Дизайн исследования**Таблица 33.** Токсикологическое исследование собак – экспериментальный дизайн

| № групп | Тестируемый материал | Уровень дозы (мкг/день) | Уровень дозы <sup>a</sup> (мкг/доз) | Концентрация дозы (мг/полоска) | Основное исследование | Исследование восстановлено |
|---------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|         |                      |                         |                                     |                                |                       |                            |



|   | ал   | ь)  | а)  | )   |                   |                   | ия                |                   |
|---|--|-----|-----|-----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|   |  |     |     |     | Количество мужчин | Количество женщин | Количество мужчин | Количество женщин |
| 1 | Несущая среда                                | 0   | 0   | 0   | 4                 | 4                 | 2                 | 2                 |
| 2 | Полоска для слизистой оболочки и полости рта | 120 | 0   | 0   | 4                 | 4                 | -                 | -                 |
|   |  |     | 60  | 60  |                   |                   |                   |                   |
| 3 | Полоска для слизистой оболочки и полости рта | 240 | 0   | 0   | 4                 | 4                 | -                 | -                 |
|   |  |     | 120 | 120 |                   |                   |                   |                   |
| 4 | Полоска для слизистой оболочки и полости рта | 280 | 60  | 60  | 4                 | 4                 | 2                 | 2                 |
|   |  |     | 80  | 80  |                   |                   |                   |                   |

<sup>a</sup>Уровень дозы на одну дозу указывает на уровень дозы, получаемый на каждой

стороне сублингвальной поверхности, соответственно.

[0899] В этом исследовании оценивались следующие параметры и конечные точки: смертность, клинические признаки, наблюдения в месте применения, масса тела, прибавка массы тела, потребление пищи, офтальмология, артериальное давление, электрокардиографические исследования, параметры клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия и анализ мочи), токсикокинетические параметры, масса органов, а также макроскопические и микроскопические исследования.

[0900] Применение композиции дексмететомидина сублингвально дважды в день (BID) приводило к неблагоприятным изменениям конечных точек ЭКГ, а также к развитию явлений, не относящихся к нежелательным, а именно к повышению массы тела и увеличению потребления пищи.

[0901] В целом группы показали низкую или умеренную вариабельность между животными при токсикокинетическом анализе. В группах, получавших дозу препарата, наблюдалась небольшая разница в воздействии между полами и продемонстрировано большее, чем пропорциональное дозе, увеличение значений AUC и  $C_{max}$  относительно дозы. После нескольких дней дозирования экспозиции, AUC и  $C_{max}$  снижались в период между днем 1 и днем 90. Сублингвальное введение композиции на основе дексмететомидина было связано с нежелательным дозозависимым замедлением частоты сердечных сокращений и удлинением интервала RR в день 1 после введения дозы, что сопровождалось случаями синусовой брадикардии после введения доз 240 и 280 мкг/день. Замедление сердечного ритма сопровождалось физиологически ожидаемым удлинением интервалов PR и QT и продолжительности QRS. Также наблюдалось удлинение интервала QTc. Количественные изменения ЭКГ значительно отличались от показателей несущей среды после введения доз 240 и 280 мкг/день. За исключением интервала QTc, количественные изменения на ЭКГ разрешились в терминальной фазе. Влияние исследуемого препарата на интервал QTc было большим в День 1, чем в терминальной фазе. Величина изменения интервала QTc в день 1 после введения дозы 280 мкг/день превысила 10%-ное изменение, наблюдаемое в японских

телеметрических исследованиях QT PRODACT у собак с применением препаратов, которые, как известно, вызывают удлинение интервала QT у людей. Изменения интервала QTc были обратимы и не проявлялись после фазы восстановления.

[0902] Клинические наблюдения седативного эффекта (включая данные, связанные с седативным эффектом, такие как снижение активности), слюноотделение, поражение кожи (языка) и/или изменение цвета кожи (десны) присутствовали на всех уровнях дозы и были обратимы во время фазы восстановления.

[0903] Все группы лечения имели повышенную массу тела и/или увеличение массы тела с соответствующим увеличением потребления пищи в течение периода лечения по сравнению с контрольной группой. В ходе восстановления сохранялась повышенная масса тела; однако потребление пищи было ниже, чем у контрольных животных.

[0904] Не было никакого влияния на показатели жизненно важных функций, офтальмологические показатели, параметры клинической патологии или конечные точки анатомической патологии.

[0905] В заключение, сублингвальное введение композиции дексмететомидина два раза в день собакам в дозах 120, 240 и 280 мкг/день приводило к нежелательным эффектам на конечные точки ЭКГ при дозе 280 мкг/день, что продемонстрировало обратимость. К неблагоприятным последствиям, связанным с дексмететомидином, относились обратимые клинические наблюдения, увеличение массы тела и увеличение потребления пищи на уровне дозы  $\geq 120$  мкг/день. Уровень, при котором отсутствуют наблюдаемые нежелательные эффекты (NOAEL) 240 мкг/день. AUC<sub>0-8</sub> и C<sub>max</sub> для самцов и самок, объединенные для NOAEL в день 90, составляли 27 150 ч\*пг/мл и 23 957 пг/мл; соответственно

## **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

[0906] Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены посредством ссылки. Однако упоминание любых ссылок, статей, публикаций, патентов, патентных публикаций и патентных заявок, цитируемых в данном

документе не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют действительный уровень техники или образуют часть общедоступных сведений в любой стране мира.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ажитации, ассоциированной с деменцией, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, на слизистую оболочку полости рта пациента, причем введение композиции через слизистую оболочку полости рта приводит к  $C_{\max}$  от около 50 нг/л до около 300 нг/л и  $AUC_{0-\infty}$  от около 200 ч\*нг/л до около 2200 ч\*нг/л, и при этом возраст пациента составляет по меньшей мере около 65 лет.

2. Способ по п. 1, в котором  $C_{\max}$  составляет около 50 нг/л, около 60 нг/л, около 70 нг/л, около 80 нг/л, около 90 нг/л, около 100 нг/л, около 110 нг/л, около 120 нг/л, около 130 нг/л, около 140 нг/л, около 150 нг/л, около 160 нг/л, около 170 нг/л, около 180 нг/л, около 190 нг/л, около 200 нг/л, около 220 нг/л, около 240 нг/л, около 260 нг/л, около 280 нг/л или около 300 нг/л.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором значение  $C_{\max}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 108 нг/л.

4. Способ по п. 1, в котором  $AUC_{0-\infty}$  составляет около 200 ч\*нг/л, 300 ч\*нг/л, 400 ч\*нг/л, около 450 ч\*нг/л, около 500 ч\*нг/л, около 550 ч\*нг/л, около 600 ч\*нг/л, около 650 ч\*нг/л, около 700 ч\*нг/л, около 750 ч\*нг/л, около 800 ч\*нг/л, около 850 ч\*нг/л, около 900 ч\*нг/л, около 950 ч\*нг/л, около 1000 ч\*нг/л, около 1050 ч\*нг/л, около 1100 ч\*нг/л, около 1150 ч\*нг/л, около 1200 ч\*нг/л, около 1250 ч\*нг/л, около 1300 ч\*нг/л, около 1350 ч\*нг/л, около 1400 ч\*нг/л, около 1450 ч\*нг/л, около 1500 ч\*нг/л, около 1550 ч\*нг/л, около 1600 ч\*нг/л, около 1650 ч\*нг/л, около 1700 ч\*нг/л, около 1750 ч\*нг/л, около 1800 ч\*нг/л, около 1850 ч\*нг/л, около 1900 ч\*нг/л, около 1950 ч\*нг/л, около 2000 ч\*нг/л, или около 2050 ч\*нг/л, около 2100 ч\*нг/л, около 2150 ч\*нг/л, или около 2200 ч\*нг/л.

5. Способ по пп. 1-4, в котором  $AUC_{0-\infty}$  составляет от около 80% до около 125% от значения около 985 ч\*нг/л.

6. Способ по пп. 1-5, в котором возраст пациента с деменцией составляет около 65

лет или более.

7. Способ по пп. 1-6, в котором введение на слизистую оболочку полости рта осуществляется буккально или сублингвально.

8. Способ по пп. 1-7, в котором при введении препарата на слизистую оболочку полости рта достигается среднее изменение баллов по шкалам PEC или PAS более чем на -2 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения.

9. Способ по пп. 1-8, в котором введение препарата на слизистую оболочку полости рта приводит к снижению балла по шкале RASS на 2 балла или более по сравнению с исходным значением в течение 2 часов после введения.

10. Способ по пп. 1-9, в котором введение препарата на слизистую оболочку полости рта приводит к среднему изменению оценки по шкале Mod-CMAI более чем на -7 баллов по сравнению с исходным значением в течение 2 часов после введения.

11. Способ по пп. 1-10, в котором введение препарата на слизистую оболочку полости рта приводит к улучшению балла по шкале CGI-I до уровня около 1 (очень значительное улучшение) или около 2 (значительное улучшение) в течение 2 часов после введения.

12. Способ по пп. 1-11, в котором введение препарата на слизистую оболочку полости рта приводит к улучшению балла по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES) до 2 (умеренная ажитация), 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) в течение 2 часов после введения.

13. Способ по пп. 1-12, в котором композицию вводят от одного до шести раз в день.

14. Способ по пп. 1-13, в котором композиция представляет собой таблетку, пленку, спрей, гель или капли.

15. Способ по пп. 1-14, в котором композиция представляет собой пленку.

16. Способ по пп. 1-15, в котором доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 30 мкг до около 90 мкг.

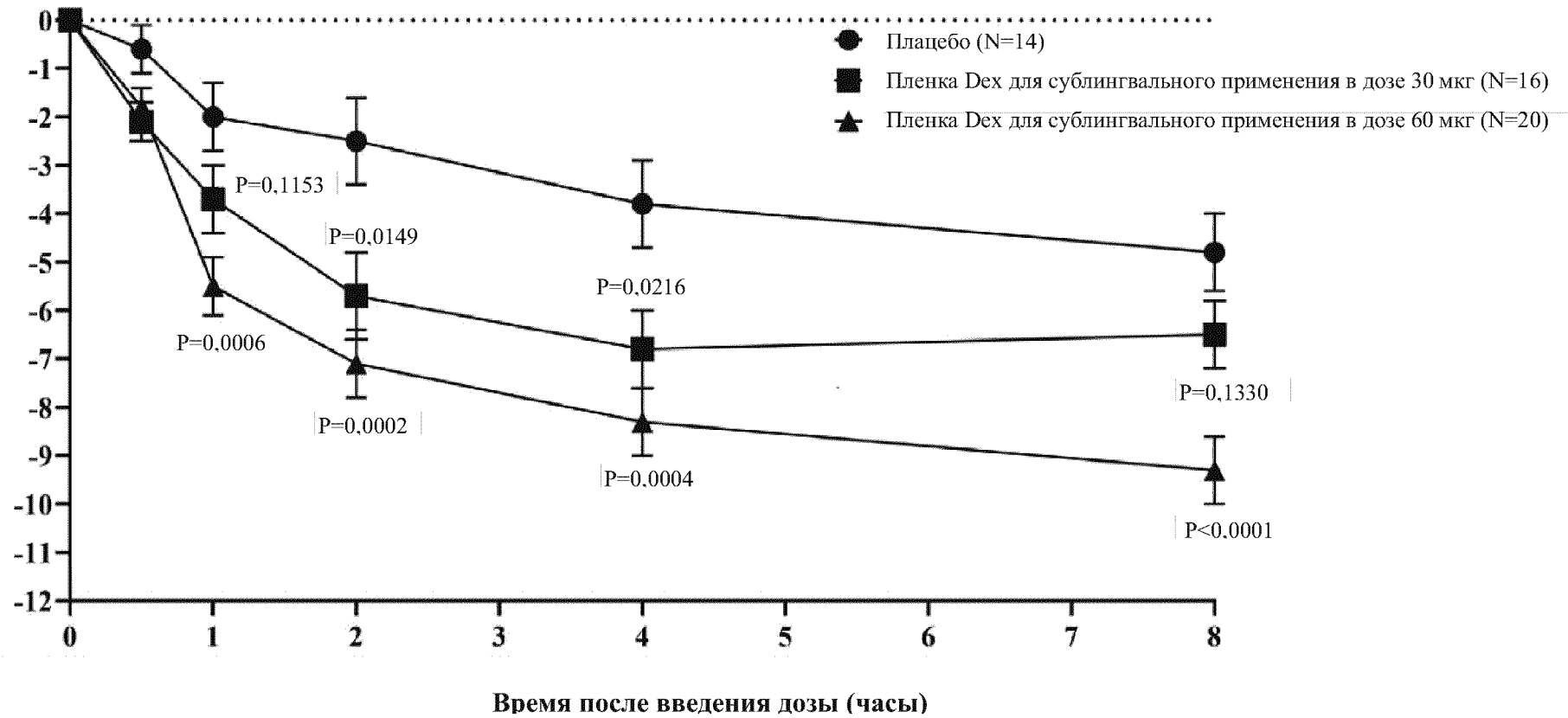
17. Способ по пп. 1-16, в котором доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 40 мкг.
18. Способ по пп. 1-17, в котором доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 60 мкг.
19. Способ по пп. 1-18, в котором возраст пациента составляет более чем 80 лет; и при этом доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 30 мкг.
20. Способ по пп. 1-20, в котором пациент не испытывает значительного седативного эффекта в течение 60 минут после введения.
21. Способ по пп. 1-21, в котором агитация является острой.
22. Способ по пп. 1-22, в котором агитация является хронической.
23. Способ уменьшения синдрома отмены у пациента, прекращающего прием вызывающего привыкание лекарственного средства, включающий введение дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли на слизистую оболочку ротовой полости пациента.
24. Способ по п. 23, в котором отмена представляет собой отмену опиоидов.
25. Способ по п. 23 или п. 24, в котором вызывающее привыкание лекарственное средство представляет собой фентанил, морфин, кодеин, героин, оксикодон, гидрокодон, альфентанил, карфентанил, трамадол, гидроморфон, бупренорфин, налоксон, налтрексон, ремифентанил, буторфанол, меперидин, метадон, декстропропоксифена (пропоксифена) тебаин, суфентанил или пентазоцин или их комбинацию.
26. Способ по пп. 23-25, в котором введение на слизистую оболочку полости рта осуществляется буккально или сублингвально.
27. Способ по пп. 23-26, причем способ включает введение композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по п. 27, в котором композиция представляет собой пленку, таблетку, пленку, спрей, гель или капли.
29. Способ по пп. 27-28, в котором композиция представляет собой пленку.
30. Способ по пп. 23-29, в котором количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, вводимого пациенту, составляет от около 30 мкг до около 90 мкг.
31. Способ по пп. 23-30, в котором количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, вводимого пациенту, составляет около 40 мкг.
32. Способ лечения агитации у пациента с деменцией в состоянии агитации, включающий введение мукоадгезивной композиции для слизистой оболочки полости рта, содержащей дексмететомидин, на слизистую оболочку полости рта пациента; причем у пациента имеется болезнь Альцгеймера; при этом возраст пациента составляет от 65 до 80 лет; при этом доза составляет около 30 мкг; и при этом введение на слизистую оболочку полости рта приводит к  $C_{\max}$  от около 36 нг/л до около 147 нг/л и  $AUC_{0-\infty}$  от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л.
33. Способ лечения агитации у пациента с деменцией в состоянии агитации, включающий введение мукоадгезивной композиции для слизистой оболочки полости рта, содержащей дексмететомидин, на слизистую оболочку полости рта пациента; причем у пациента имеется болезнь Альцгеймера; при этом возраст пациента составляет от 65 до 80 лет; при этом доза составляет около 40 мкг; и при этом введение на слизистую оболочку полости рта приводит к  $C_{\max}$  от около 50 нг/л до около 300 нг/л и  $AUC_{0-\infty}$  от около 200 ч\*нг/л до около 1500 ч\*нг/л.
34. Способ лечения агитации у пациента с деменцией в состоянии агитации, включающий введение мукоадгезивной композиции для слизистой оболочки полости рта, содержащей дексмететомидин, на слизистую оболочку полости рта пациента; причем у пациента имеется болезнь Альцгеймера; при этом возраст пациента составляет от 65 до 80 лет; при этом доза составляет около 60 мкг; и при этом введение на слизистую оболочку полости рта приводит к  $C_{\max}$  от около 80 нг/л до около 300 нг/л и  $AUC_{0-\infty}$  от около 550 ч\*нг/л до около 3300 ч\*нг/л.



35. Способ лечения ажитации у пациента с деменцией в состоянии ажитации, включающий введение мукоадгезивной композиции для слизистой оболочки полости рта, содержащей дексмететомидин, на слизистую оболочку полости рта пациента; причем у пациента имеется болезнь Альцгеймера; при этом возраст пациента составляет от 65 до 80 лет; при этом доза составляет около 90 мкг; и при этом введение на слизистую оболочку полости рта приводит к  $C_{max}$  от около 110 нг/л до около 450 нг/л и  $AUC_{0-inf}$  от около 800 ч\*нг/л до около 5000 ч\*нг/л.

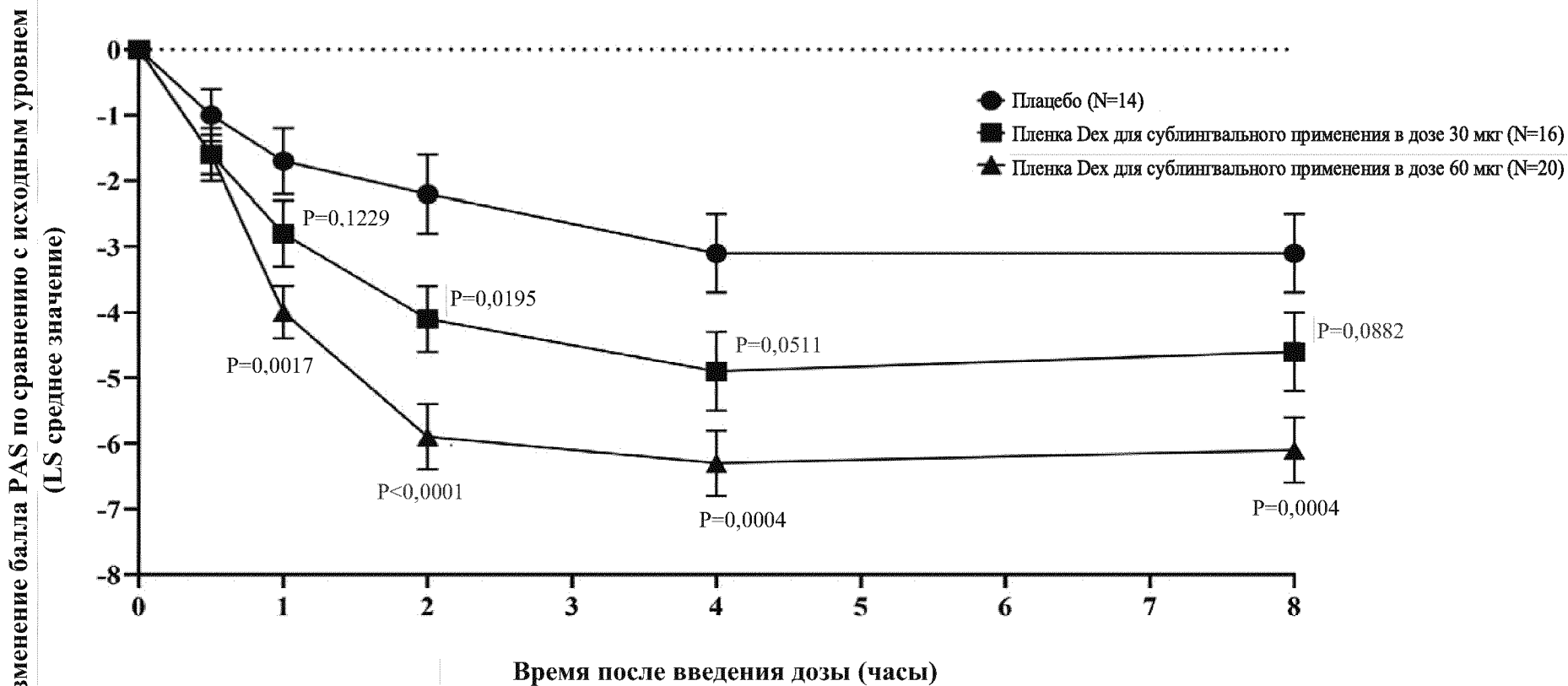
Фиг. 1 Изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пожилых пациентов с деменцией в момент времени 8 часов после введения дозы



P-значения через 0,5 ч составляют 0,0295 для Dex в дозе 30 мкг и 0,0568 для Dex в дозе 60 мкг.

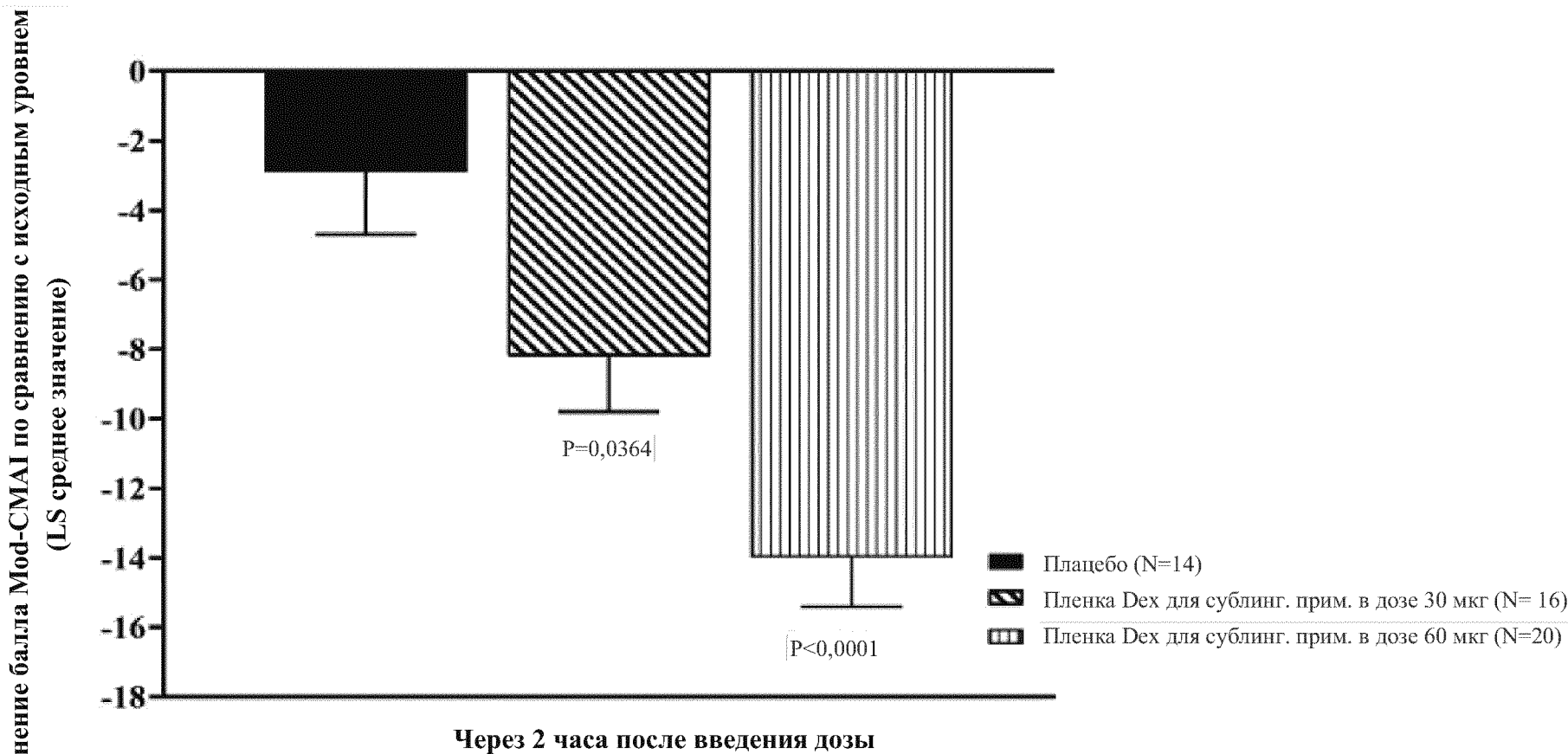
Dex = дексмететомидин; PANSS = шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PEC = Компонент возбуждения шкалы PANSS

**Фиг. 2** Изменение балла PAS по сравнению с исходным уровнем у пожилых пациентов с деменцией в момент времени 8 часов после введения дозы



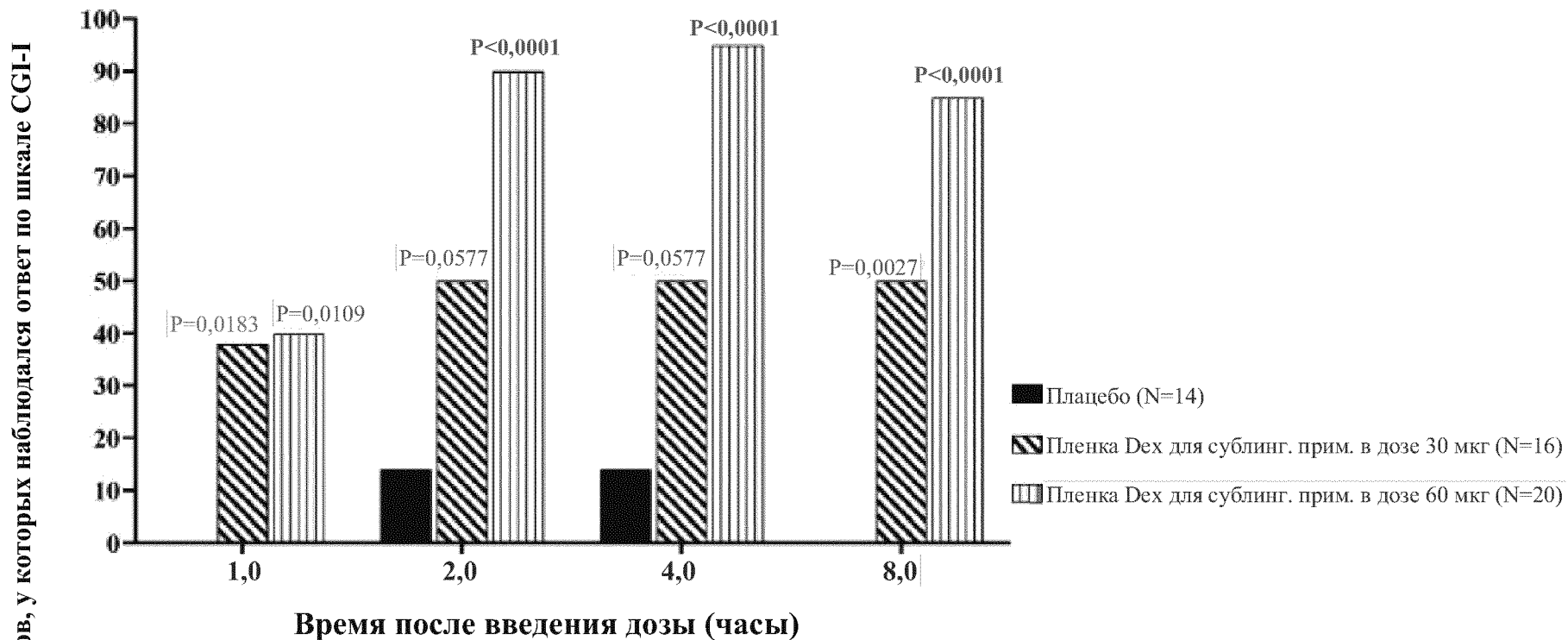
P-значения через 0,5 ч составляют 0,3162 для Dex в дозе 30 мкг и 0,2631 для Dex в дозе 60 мкг.  
 Dex = дексмететомидин; PAS = Питтсбургская шкала оценка ажитации

**Фиг. 3** Изменение балла Mod-CMAI по сравнению с исходным уровнем у пожилых пациентов с деменцией в момент времени 2 часа после введения дозы



CMAI = Модифицированная шкала оценки ажитация Коэн-Мэнсфилд, Dex = дексмететомидин

**Фиг. 4** Ответ в процентах по шкале CGI у пожилых пациентов с деменцией через 1, 2, 4 и 8 часов после приема препарата.



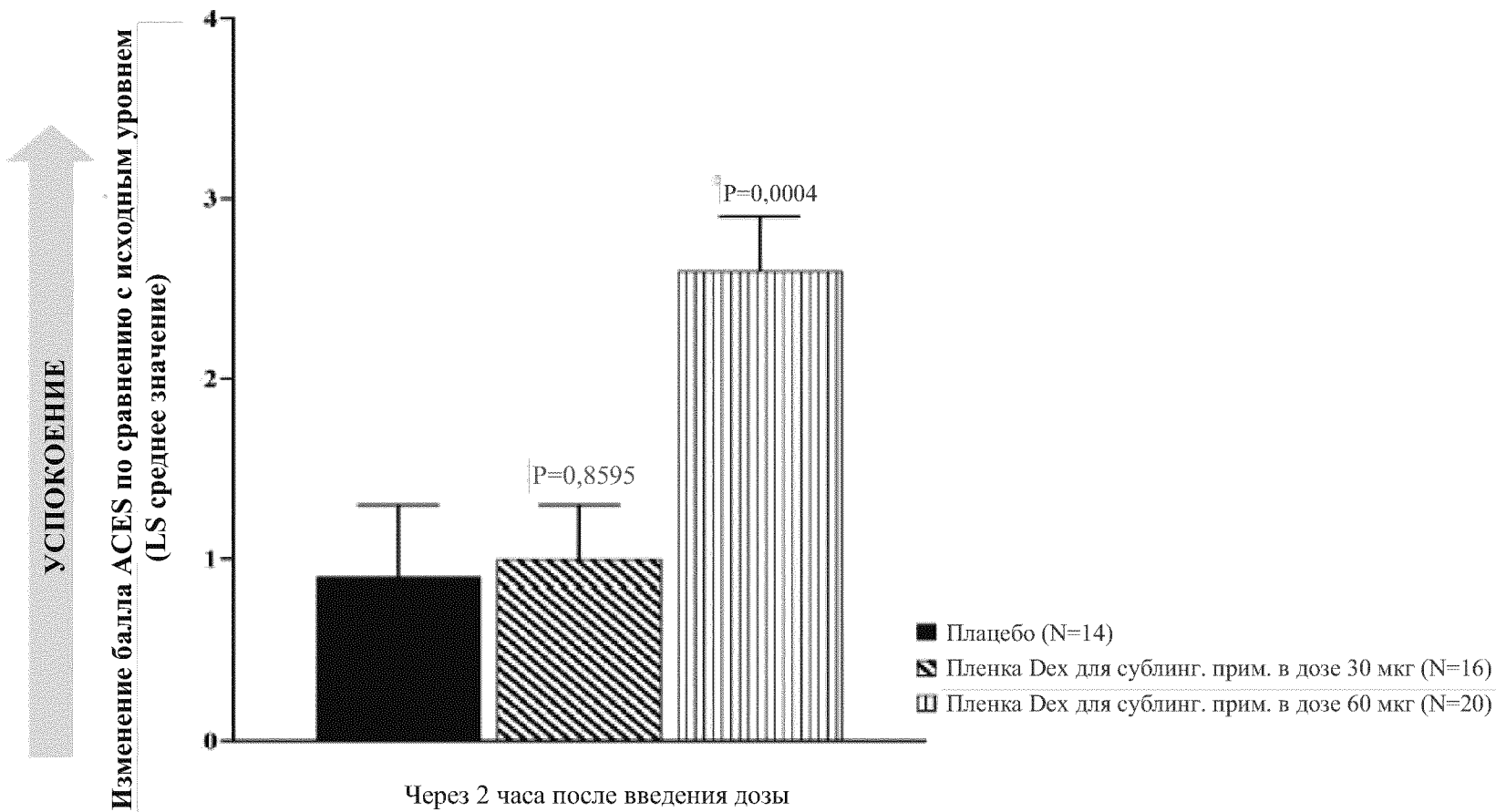
Отсутствие субъектов, у которых наблюдался ответ (0%) через 1 час после введения дозы и через 8 часов после введения дозы

Dex = дексмететомидин

Шкала общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) представляет собой 7-балльную шкалу. Оценки (1) «Очень сильно» или (2) «Значительно улучшилось» считаются относящимися к субъектам, у которых наблюдался ответ

% субъектов, у которых наблюдался ответ по шкале CGI-I

**Фиг. 5** Улучшение в виде успокоения пациентов пожилого возраста с деменцией через 2 часа после введения дозы, согласно измерениям по шкале ACES.

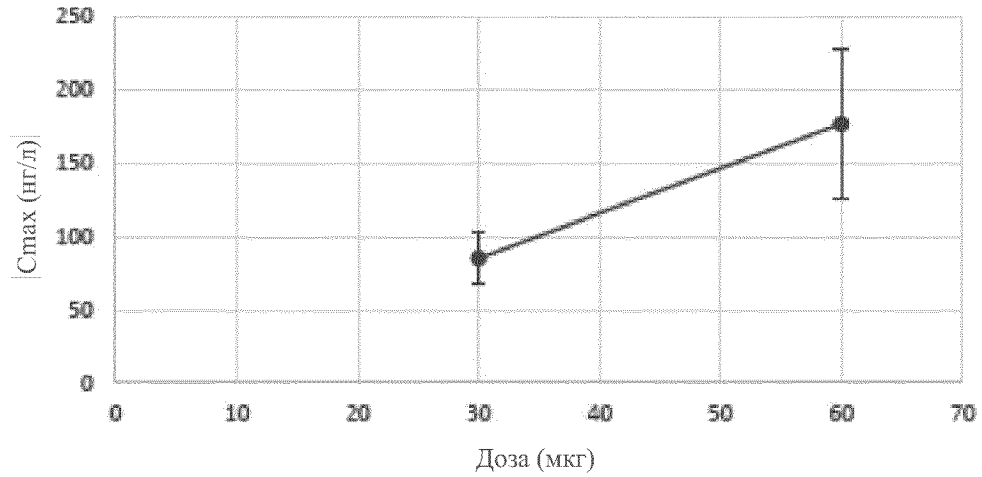


ACES - шкала оценки ажитации и спокойствия; Dex = дексмететомидин;

**Фиг. 6** | Пленка дексмететомидина для сублингвального применения:

**Зависимость C<sub>max</sub> от дозы**

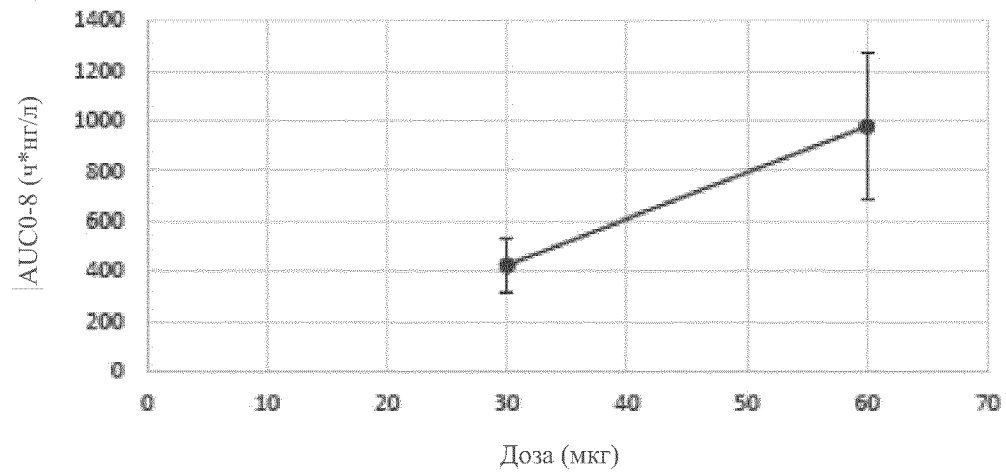
у пациентов с деменцией



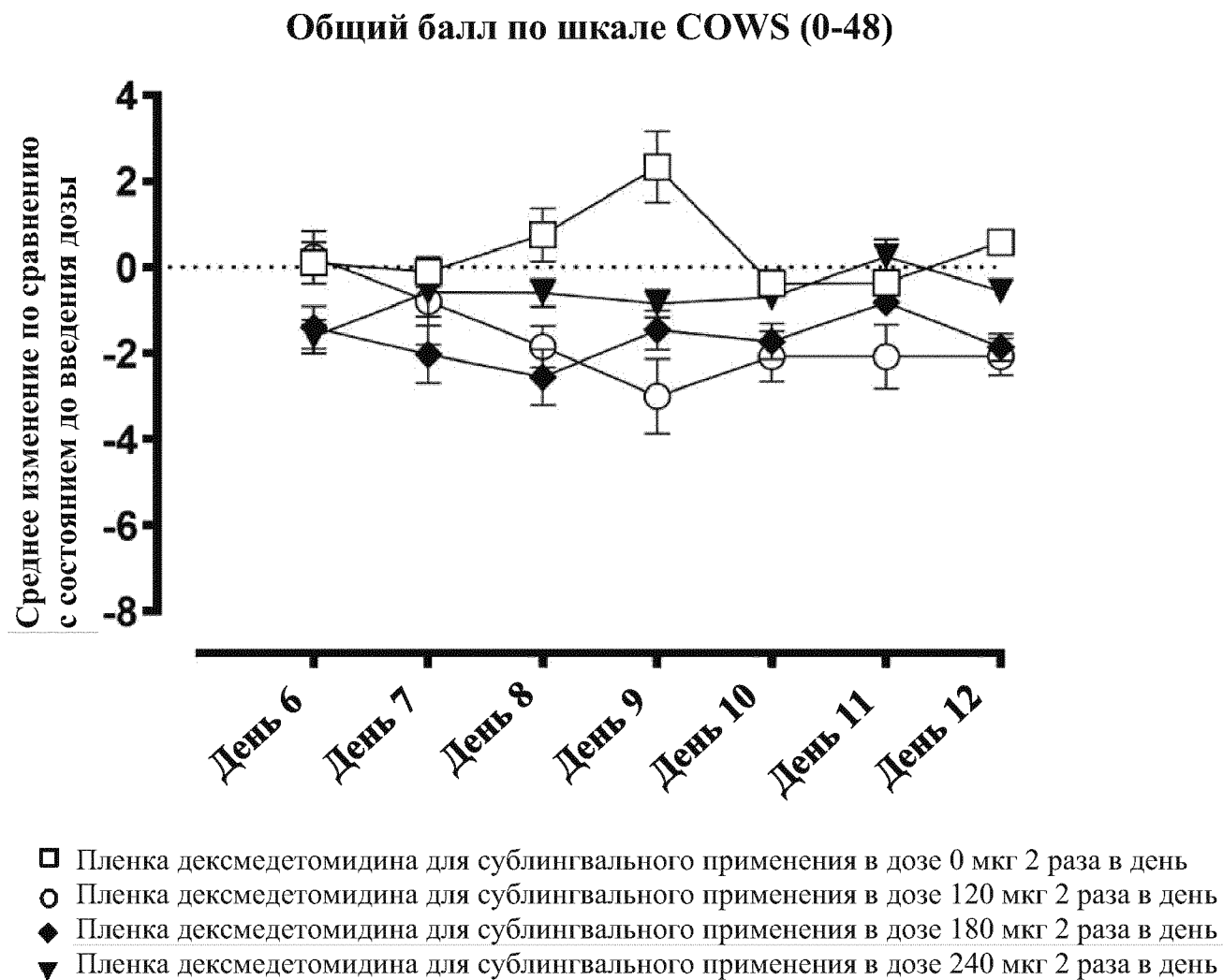
Пленка дексмететомидина для сублингвального применения:

**Зависимость AUC от дозы**

у пациентов с деменцией

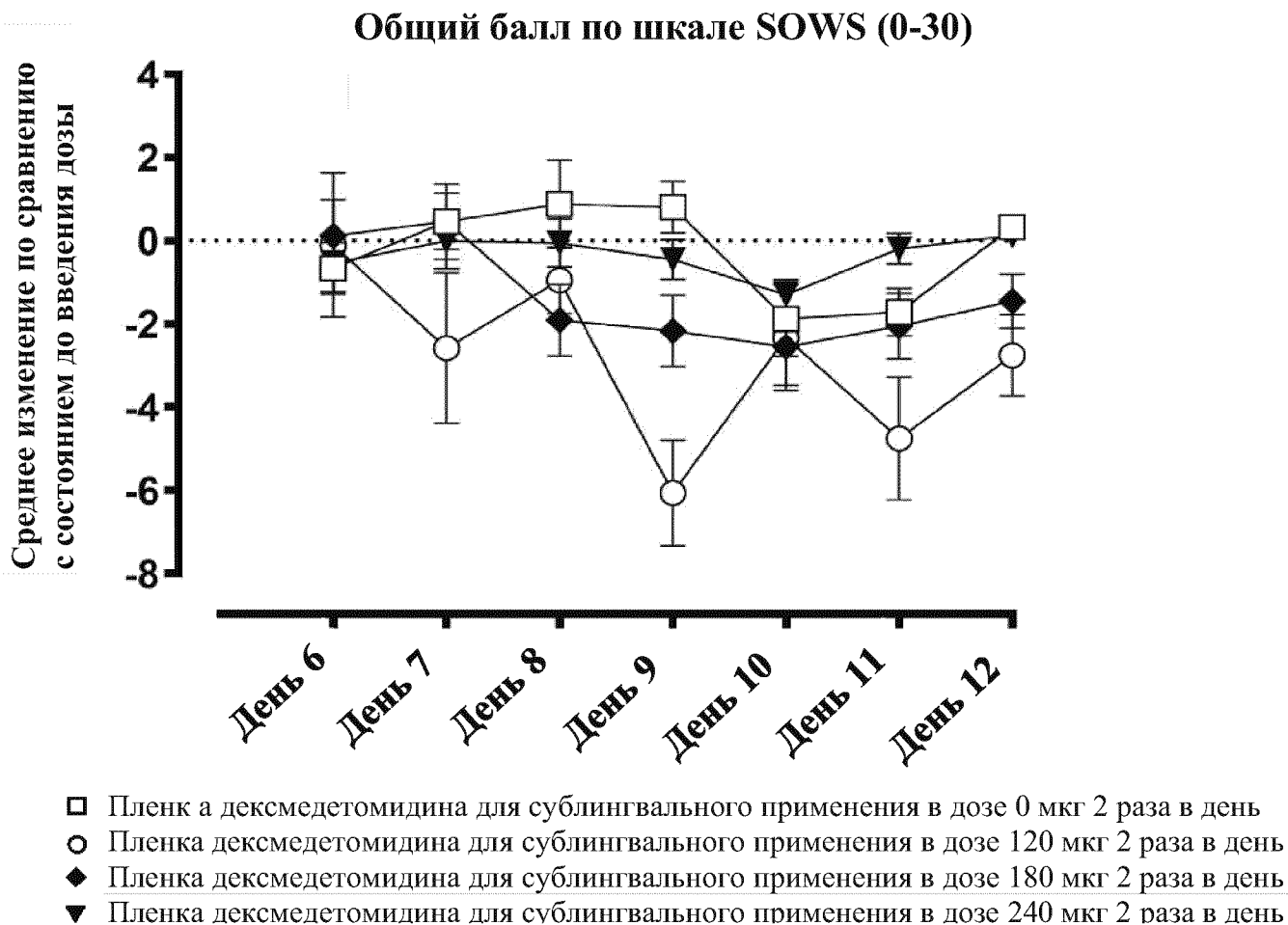


**Фиг. 7** Снижение выраженности острого синдрома отмены опиоидов по сравнению с плацебо по шкале COWS после введения пленки дексмететомидина для сублингвального применения в дозах 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг 2 раза в день в соответствии с примером 5.

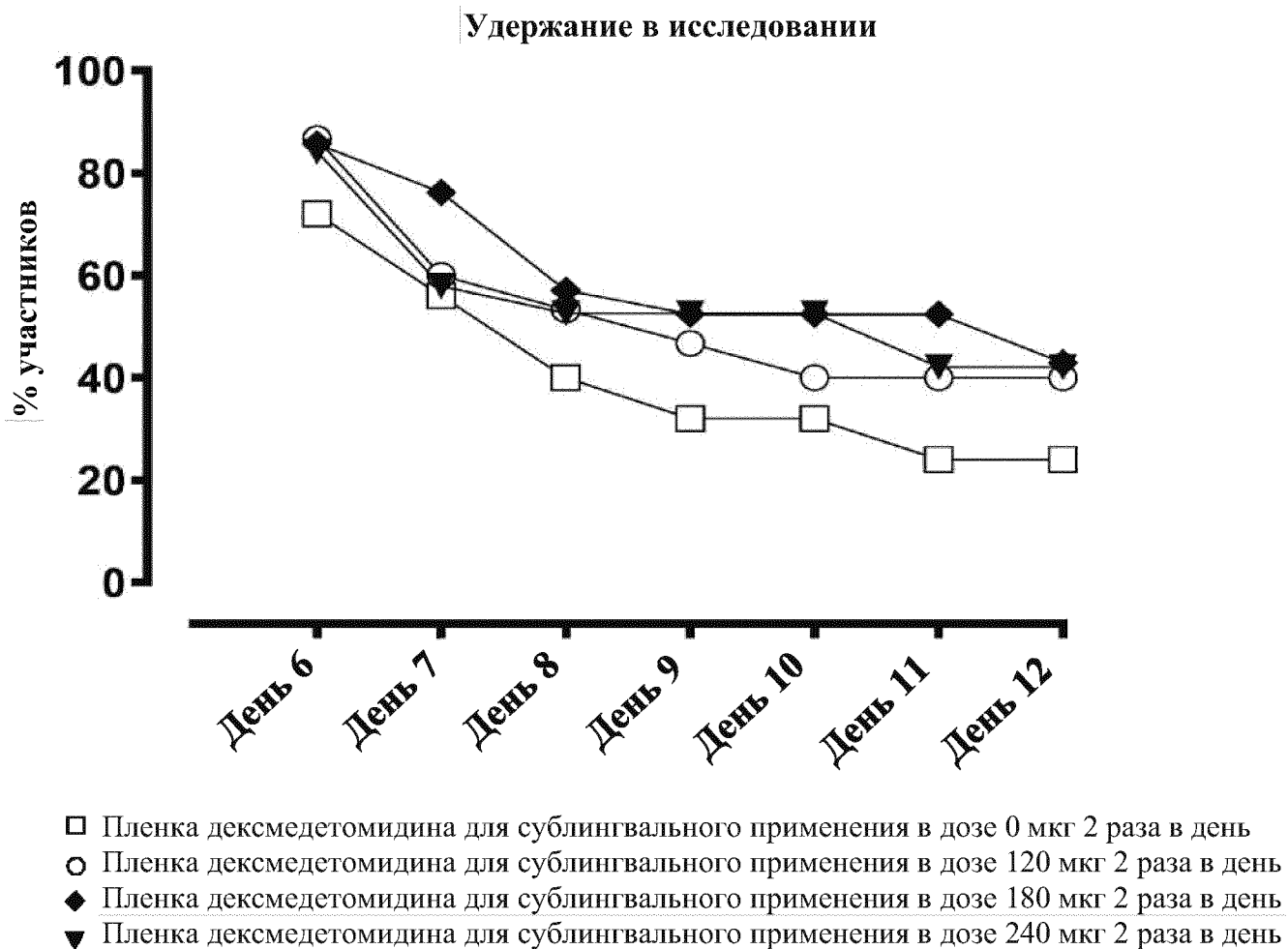




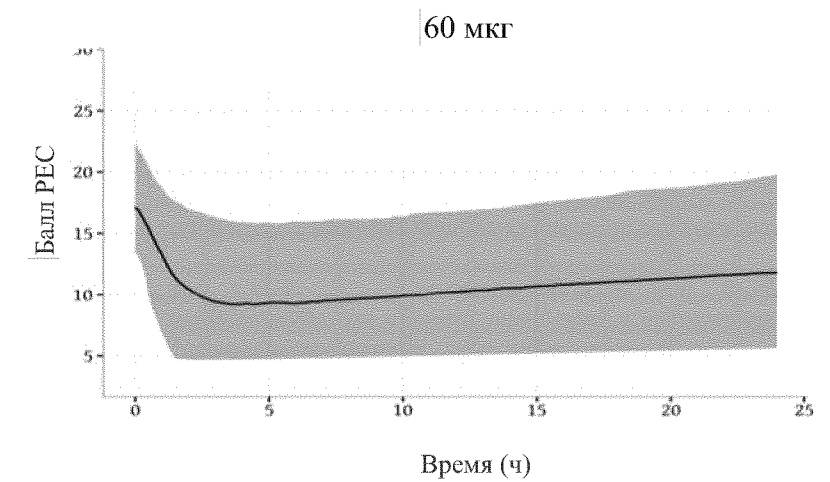
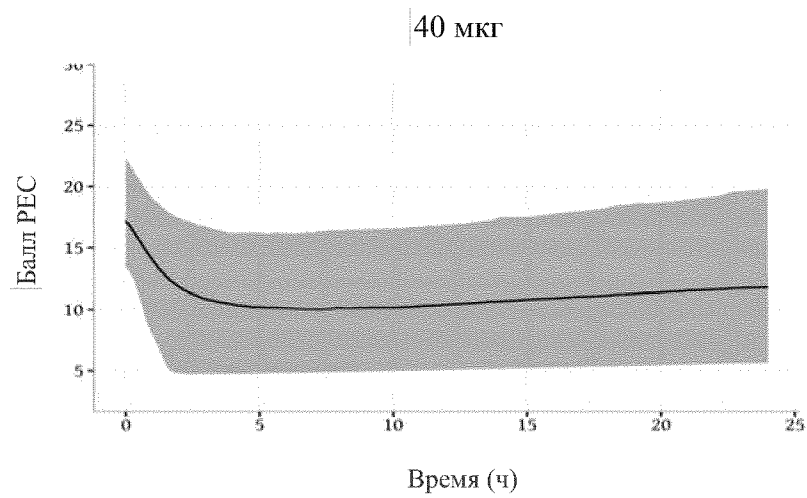
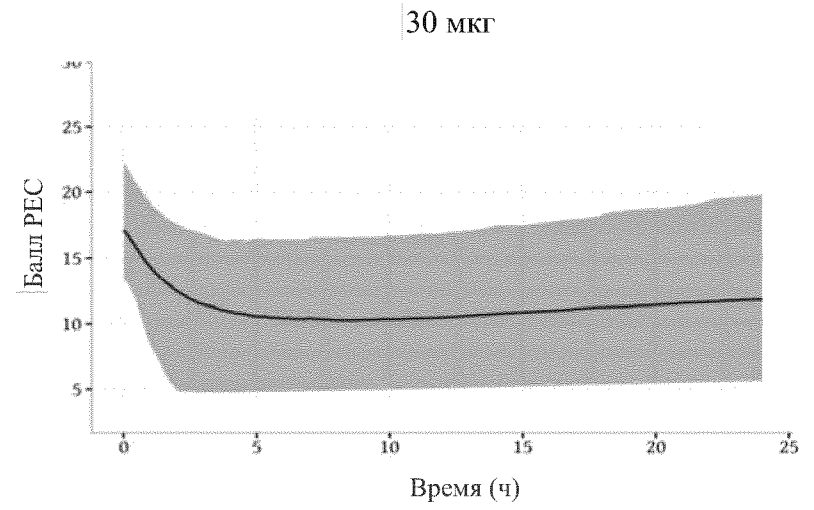
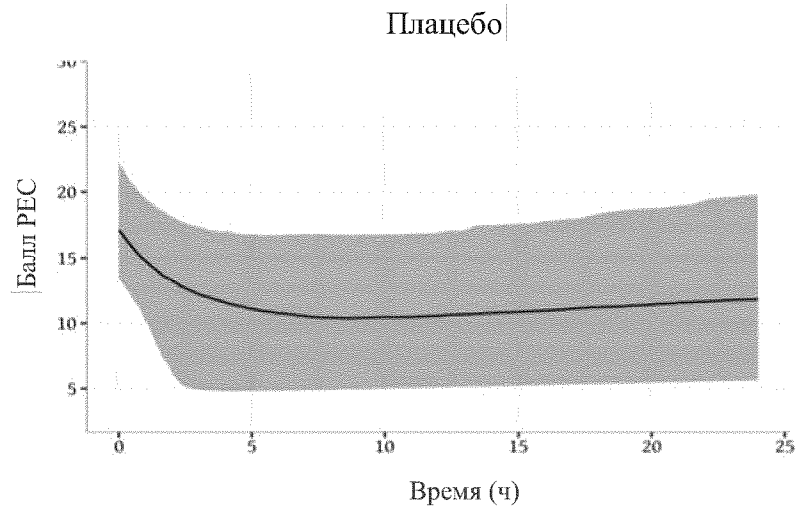
**Фиг. 8** Снижение выраженности острого синдрома отмены опиоидов по сравнению с плацебо по шкале SOWS после введения пленки дексмететомидина для сублингвального применения в дозах 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг 2 раза в день в соответствии с примером 5.



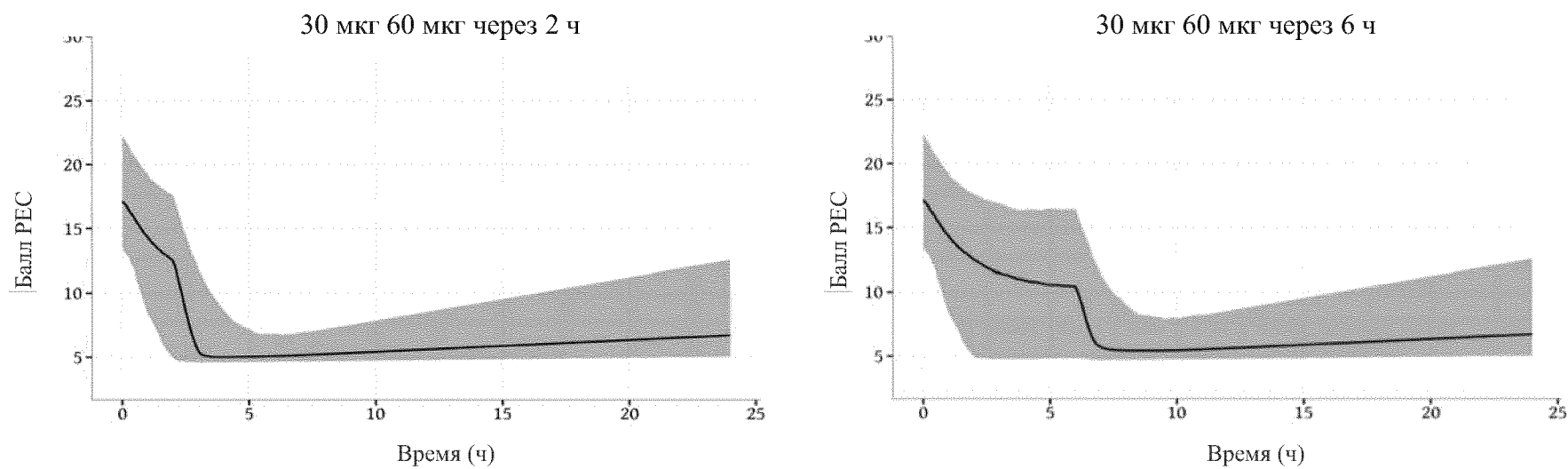
**Фиг. 9** Удержание пациентов в исследовании после введения пленки дексмететомидина для сублингвального применения в дозах 120 мкг, 180 мкг и 240 мкг 2 раза в день по сравнению с плацебо в соответствии с примером 5.



Фиг. 10 Моделирование балла PES в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения

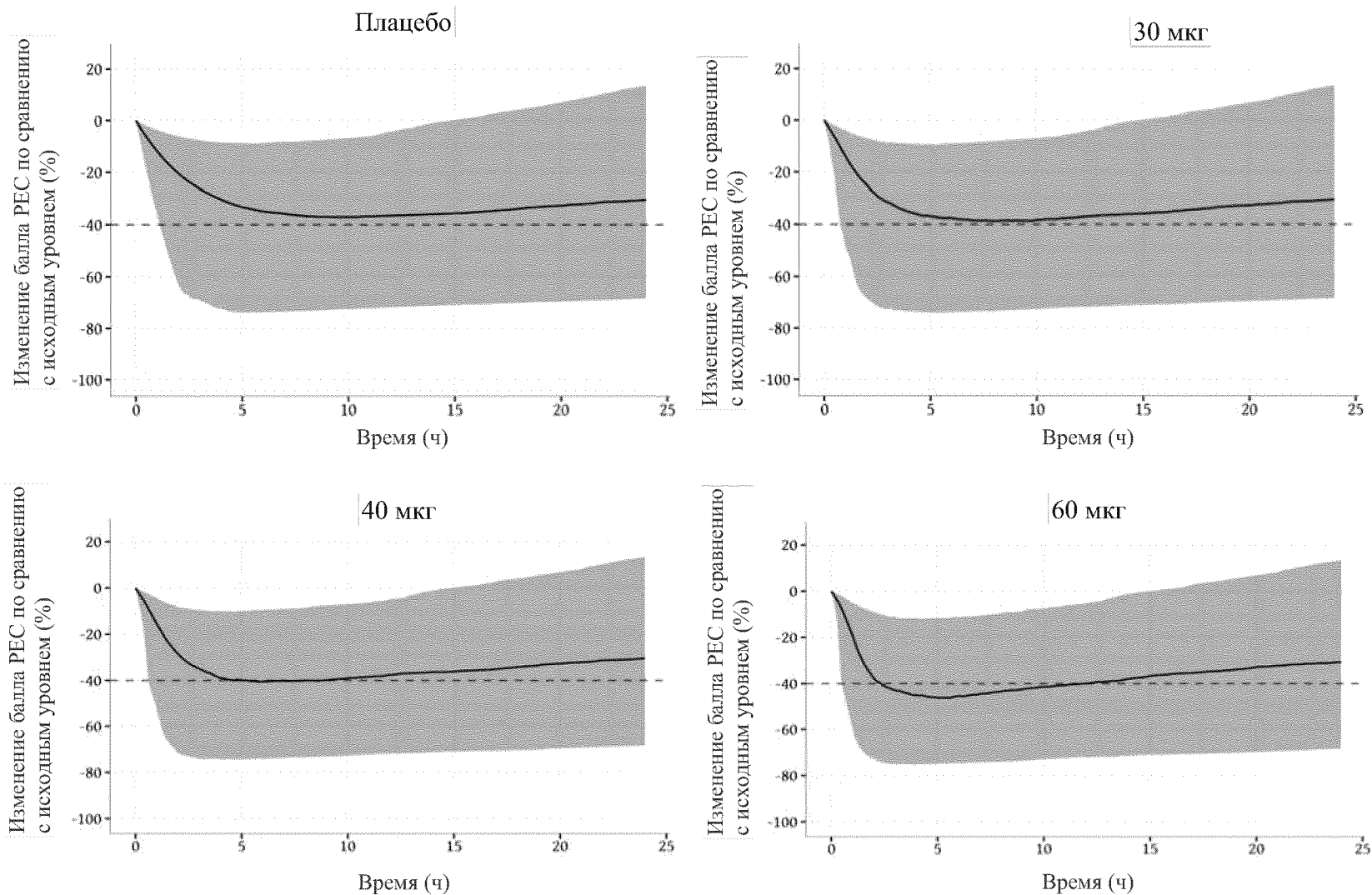


Фиг. 10 (продолжение)

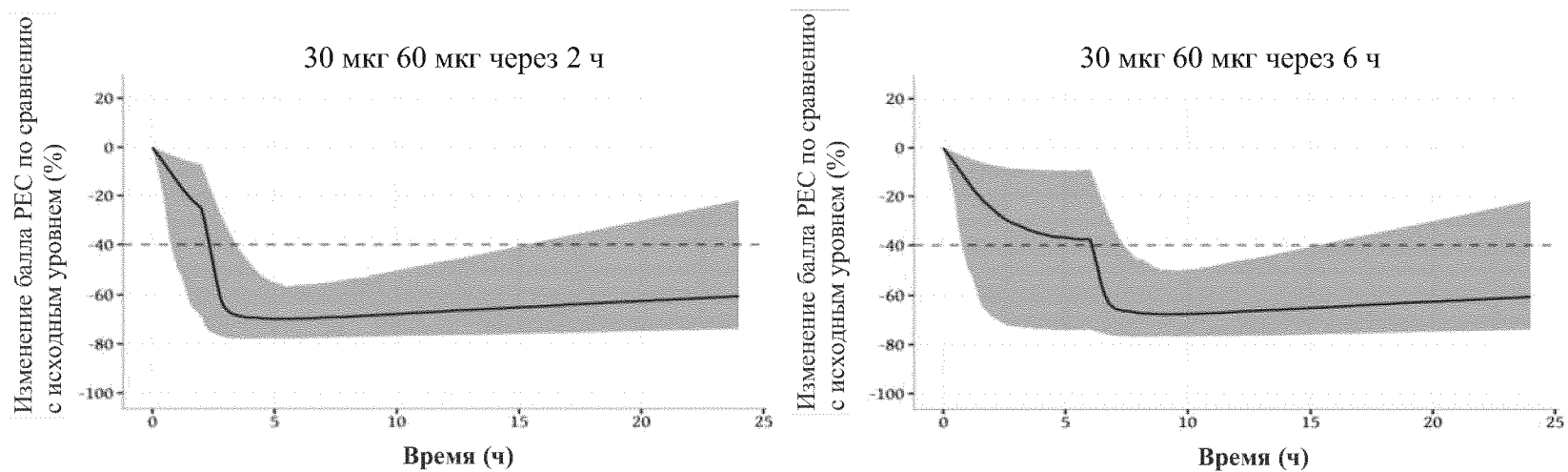


**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла PES.  
**Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.

**Фиг. 11** Моделирование изменения балла PES по сравнению с исходным уровнем (%) в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения

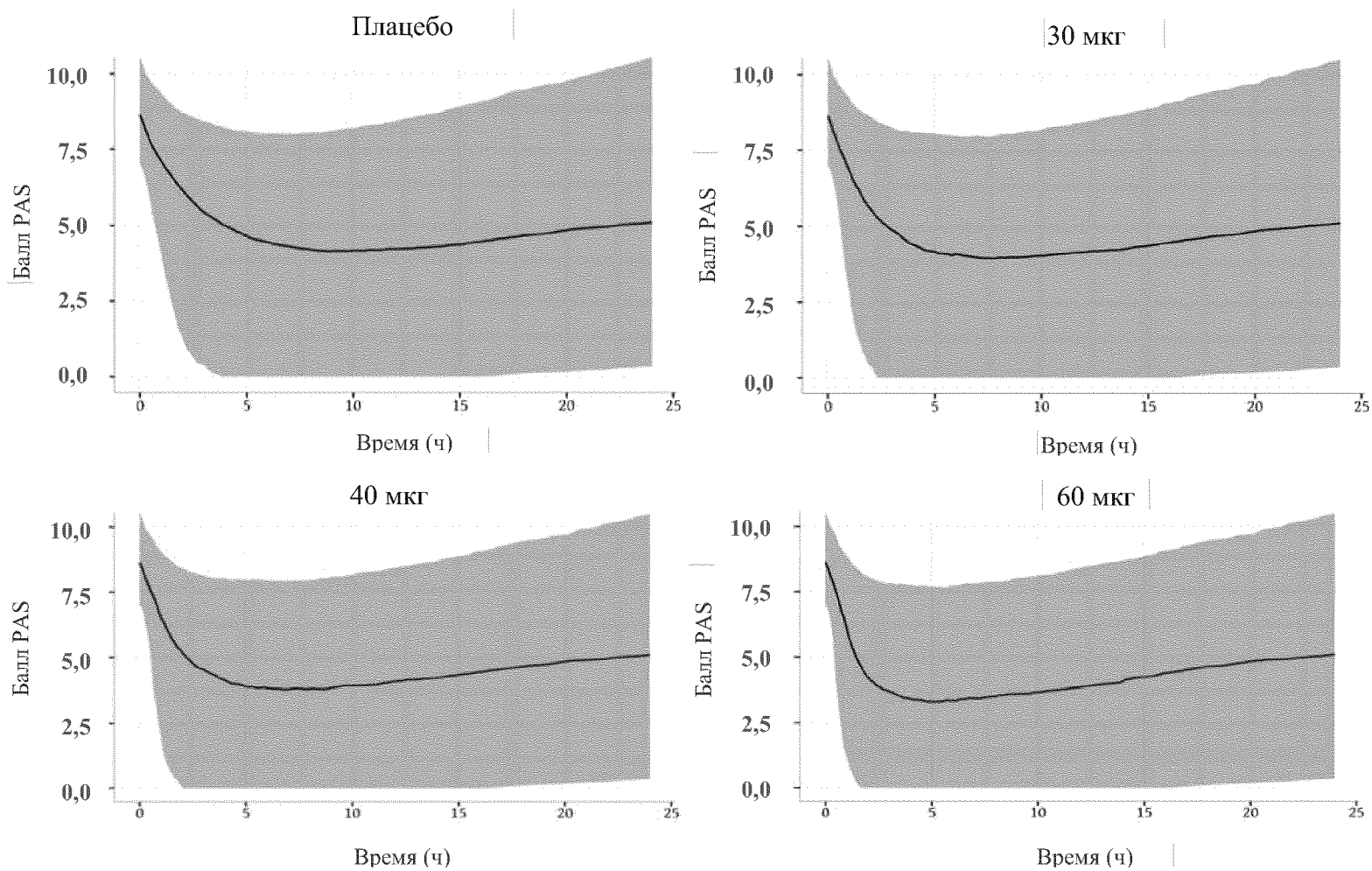


Фиг. 11 (продолжение)

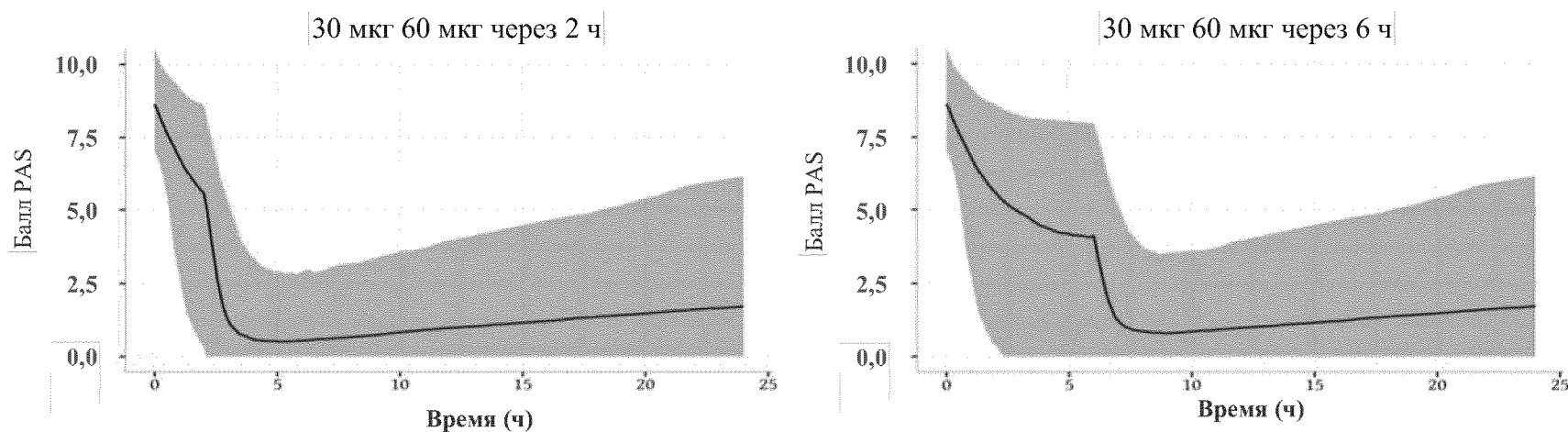


**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла PES.  
**Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.

Фиг. 12 Моделирование балла PAS в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения



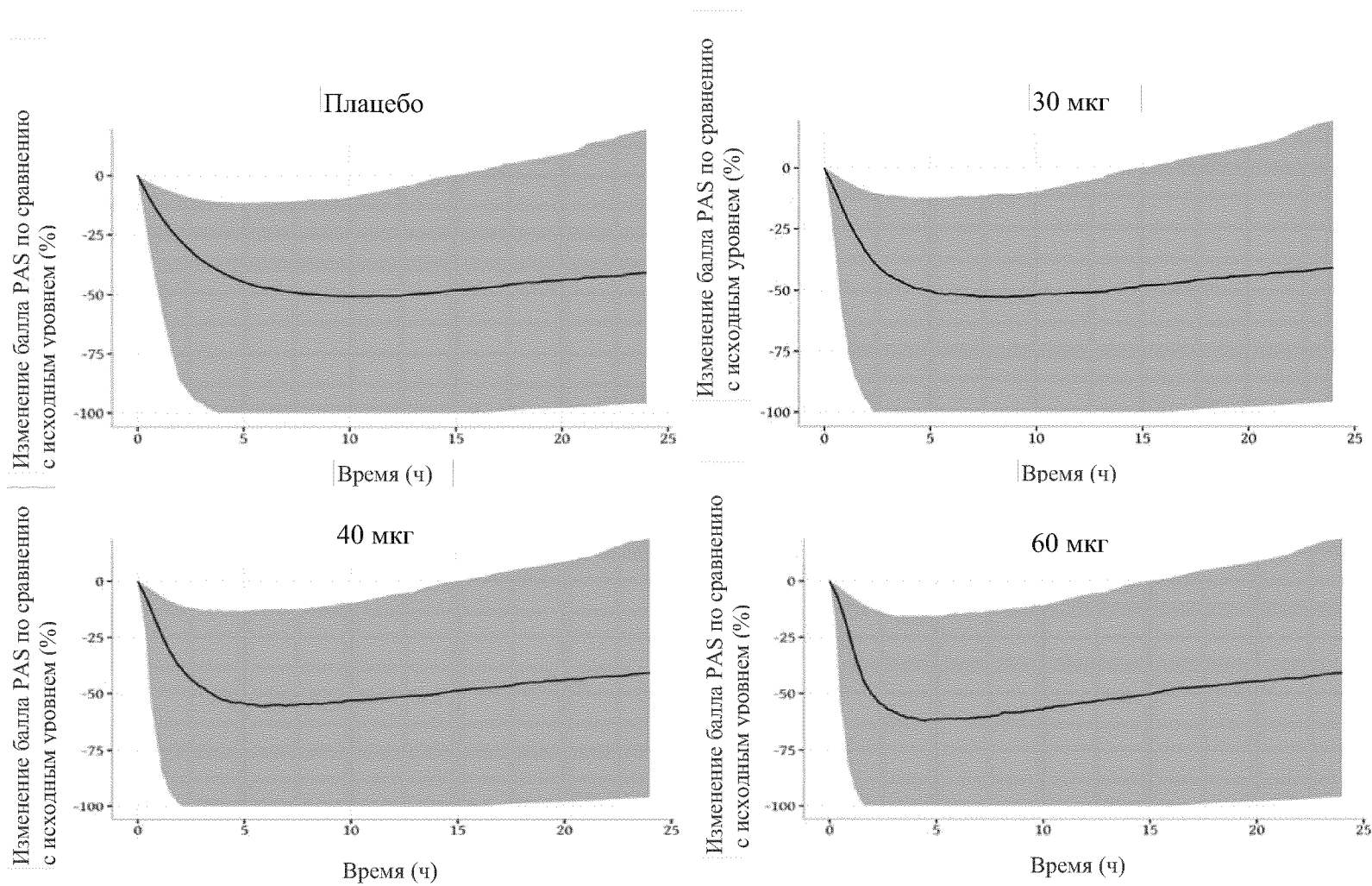
Фиг. 12 (продолжение)



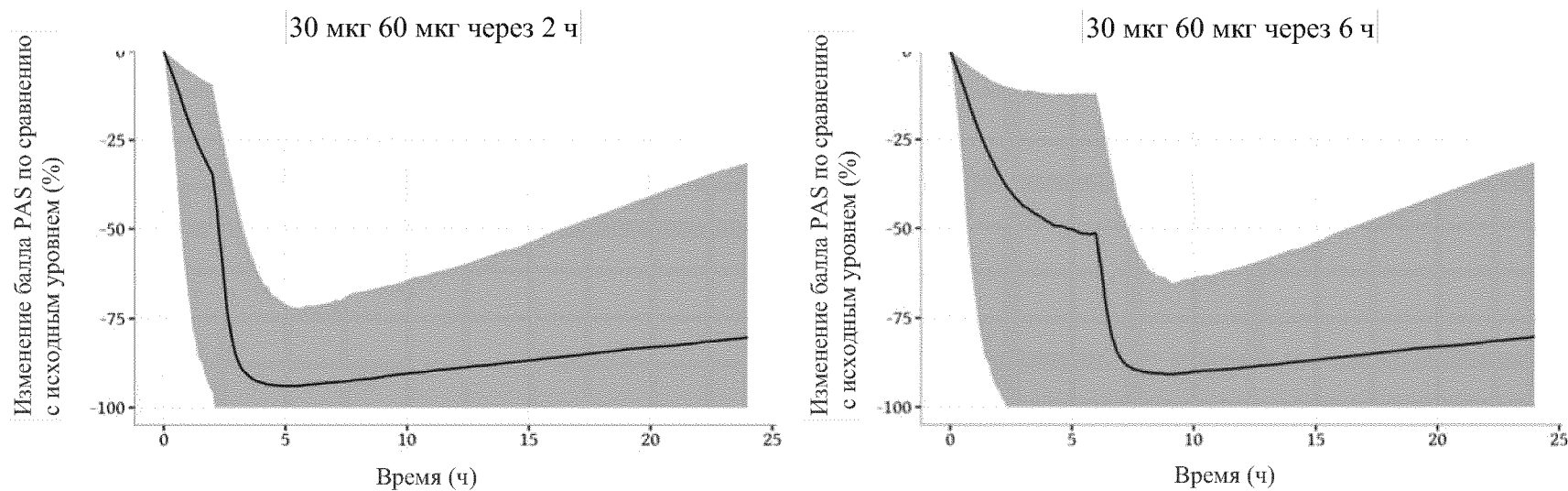
**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла PAS.  
**Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.



**Фиг. 13** Моделирование изменения балла PAS по сравнению с исходным уровнем (%) в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения

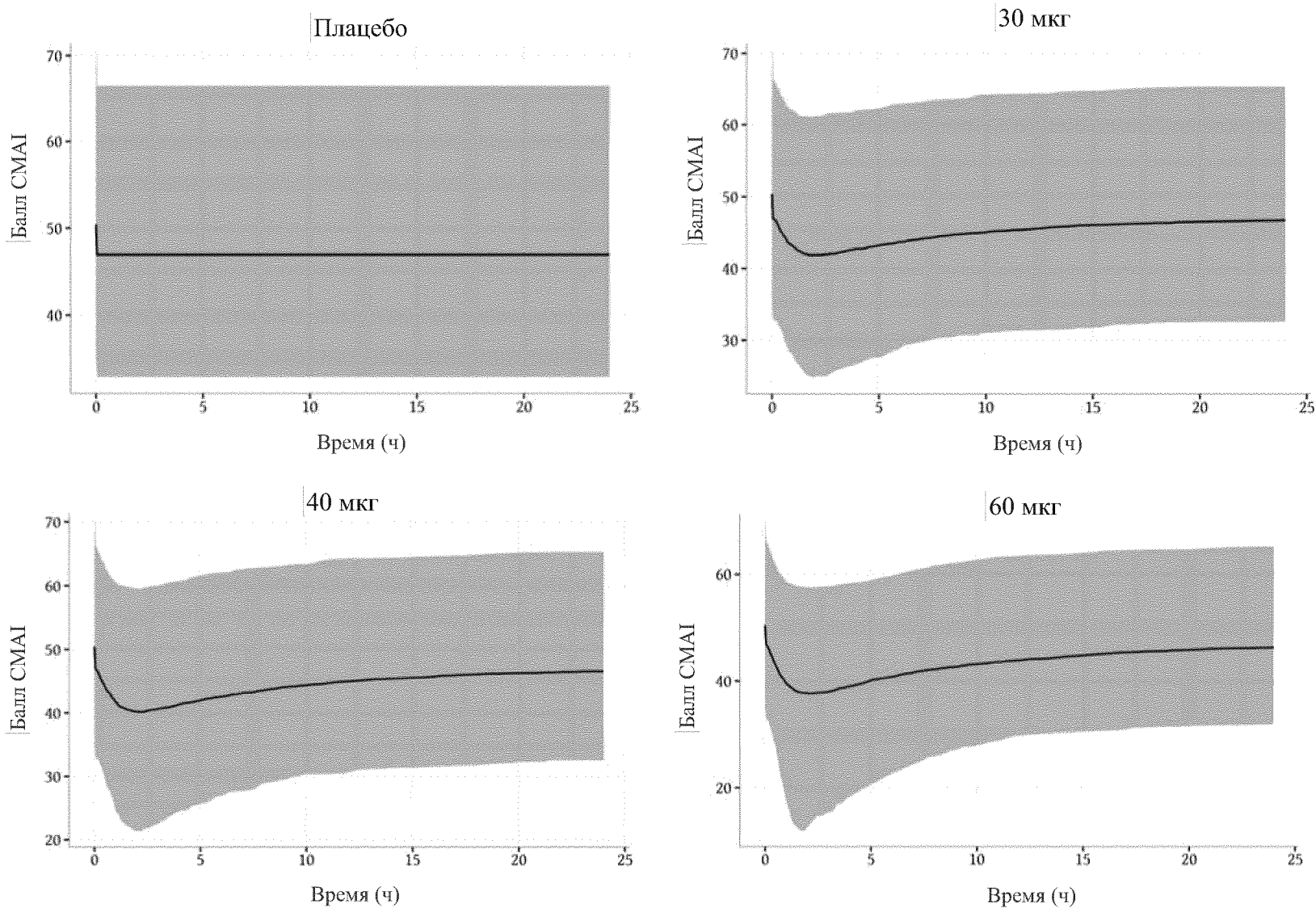


Фиг. 13 (продолжение)

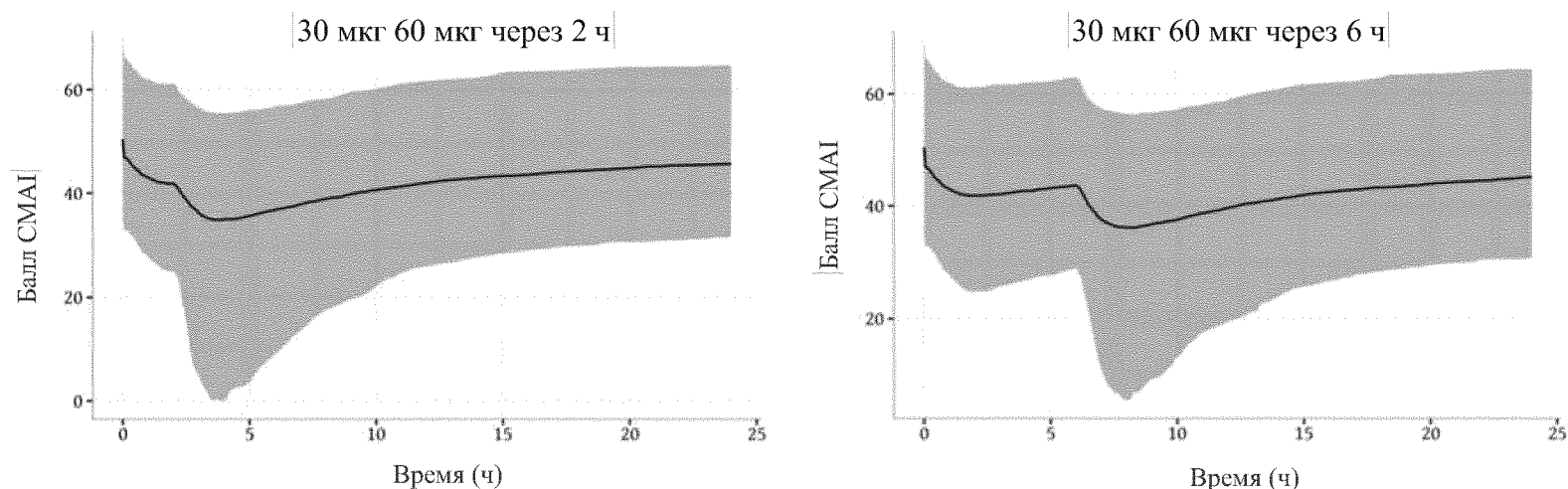


**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла PAS.  
**Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.

Фиг. 14 Моделирование балла СМАІ в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения

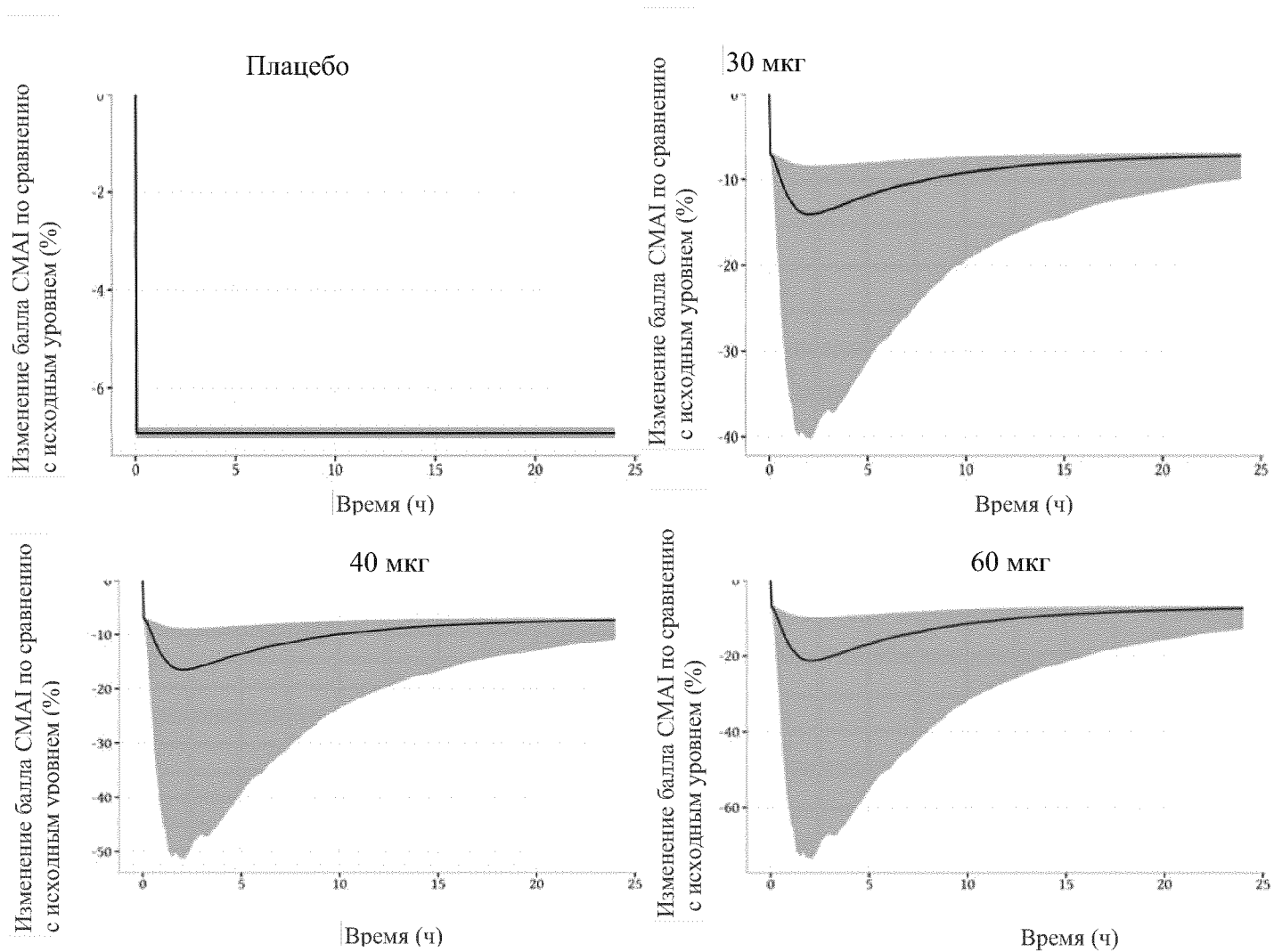


Фиг. 14 (продолжение)

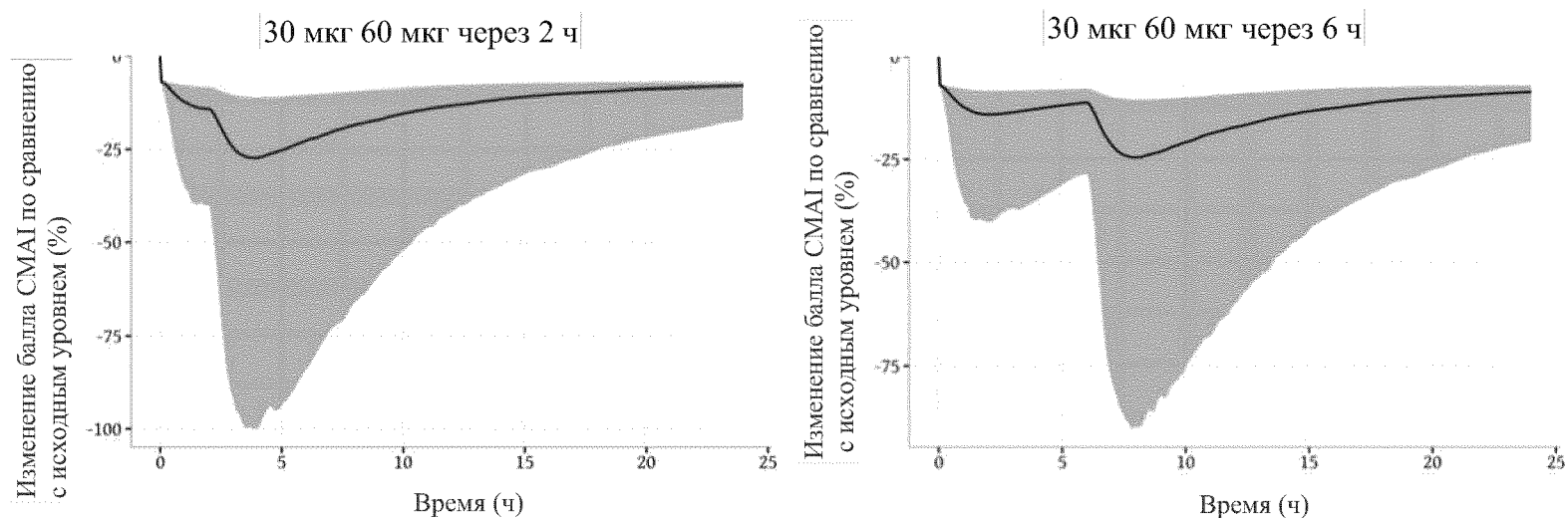


**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла SMAI. **Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.

**Фиг. 15** Моделирование изменения балла СМАІ по сравнению с исходным уровнем (%) в отношении схем применения плацебо и сублингвального применения



Фиг. 15 (продолжение)



**Сплошная черная линия:** Медиана изменения по сравнению с исходным уровнем смоделированного балла SMAI.  
**Закрашенные области:** Закрашенные области показывают 90%-ные интервалы прогнозирования вокруг медианы смоделированной оценки.