

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038518**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.09.09**
- (21) Номер заявки  
**201790958**
- (22) Дата подачи заявки  
**2015.11.17**
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)

---

(54) **СУБЛИНГВАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РИЛУЗОЛА**

---

- (31) **62/083,094**
- (32) **2014.11.21**
- (33) **US**
- (43) **2018.01.31**
- (86) **PCT/US2015/061114**
- (87) **WO 2016/081472 2016.05.26**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БИОХЭЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)**
- (72) Изобретатель:  
**Корик Владимир, Берман Роберт М.,  
Владыка Рональд Сэмюэл, Салех  
Амгад, Ю Дэнни (US)**
- (74) Представитель:  
**Угрюмов В.М., Глухарёва А.О.,  
Гизатуллина Е.М., Карпенко О.Ю.,  
Строкова О.В., Лыу Т.Н., Дементьев  
В.Н. (RU)**
- (56) **US-A-4370338  
WO-A2-2013010015  
US-A1-2014371277  
CA-A1-2864008  
EP-A1-2228054**

- 
- (57) Раскрыто сублингвальное введение рилузола. В частности, настоящее изобретение относится к способу лечения психоневрологического расстройства или симптома с помощью введения сублингвального препарата рилузола. Кроме того, раскрыт способ облегчения или уменьшения боли в ротовой полости с помощью сублингвального препарата рилузола.
- 

**B1**

**038518**

**038518  
B1**

### **Ссылка на родственные заявки**

Настоящая заявка является частичным продолжением предварительной заявки на выдачу патента США № 62/083094, поданной 21 ноября 2014 г., раскрытие которой в полном ее объеме включено в настоящий документ с помощью ссылки.

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Настоящее изобретение относится к сублингвальному введению рилузола и способам применения сублингвального препарата рилузола.

### **Уровень техники**

Рилузол (6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин) представляет собой фармацевтический препарат, который применяют для лечения амиотрофического бокового склероза (ALS). Недавно было показано, что рилузол обладает и другими клиническими преимуществами. Например, перорально вводимый рилузол, принимаемый два раза в сутки общей дозой, составляющей 100 мг, может облегчать или лечить психоневрологические симптомы и расстройства, такие как расстройство настроения, тревога, рефрактерная депрессия, обсессивно-компульсивная тревога и т.п.

Тем не менее, такие терапевтические психоневрологические эффекты, получаемые в результате перорального приема существующих в настоящее время препаратов, проявляются не сразу, а спустя несколько суток или даже недель после введения, а дозы составляют 100 мг/сутки. Пероральное введение существующих в настоящее время препаратов на данный момент ограничено слабой растворимостью, переменной абсорбцией, неблагоприятной переносимостью, включая увеличенное количество аномалий функции печени и избыточный пресистемный метаболизм, нуждающийся в высоких дозах. Несмотря на одобрение для лечения ALS, активное исследование его эффектов при психоневрологических расстройствах и коммерческую доступность в течение более 20 лет, клинически неблагоприятные эффекты рилузола не удалось преодолеть, и они ограничивают его применение. Присущее собственно лекарственному средству свойство является недостатком, делающим неэффективным сублингвальное введение рилузола. Рилузол имеет низкую растворимость в воде, малоприятный вкус при пероральном введении, зависимость от pH химическую стабильность и вызывает сильное ощущение онемения или жжения во всей ротовой полости. Методики, направленные на уменьшения таких неблагоприятных эффектов, такие как применение хелатообразующих средств, смогут лишь облегчить проглатывание и абсорбцию в желудке, но не сублингвальную абсорбцию. Новый способ введения рилузола и его результаты не направлены на усовершенствование терапевтического применения, в частности, при лечении психоневрологических расстройств или на смягчение неблагоприятных побочных эффектов. Еще большим недостатком, делающим неэффективным применение сублингвального рилузола, является то, что сублингвальные пути введения ограничены доставкой доз от микрограммового диапазона до 10 мг.

В связи с этим необходим альтернативный путь введения рилузола для расширенного терапевтического и клинического применения.

### **Краткое раскрытие сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к 1) новому способу сублингвального введения рилузола субъекту, в частности нуждающемуся в том человеку, 2) неожиданно низким дозам рилузола, которые оказывают терапевтические эффекты при различных признаках заболевания, в том числе необходимые психоневрологические эффекты, и 3) возможности введения большей, чем ожидалось, дозы рилузола в сублингвальном составе.

Предлагаемый настоящим изобретением сублингвальный препарат содержит эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, энантиомеров, гидрата или пролекарственных форм. Препарат обеспечивает растворимость для рилузола, достаточную для включения его в сублингвальный препарат в относительно больших дозах и сублингвальной доставки. Препарат предпочтительно представляет собой модифицированный перорально распадающийся препарат рилузола. Вспомогательные вещества, в том числе маннит и желатин, перемешивают, растворяют в воде и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (или "API"), рилузолом, который был измельчен отдельно. Размер частиц API ( $D_{50}$ ) составляет менее чем приблизительно 2 мкм. Смесь лиофилизируют мгновенной заморозкой и затем сушат сублимацией. Препарат имеет хороший вкус при пероральном введении.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания субъекта с помощью введения сублингвального препарата. Способ предусматривает обеспечение наличия сублингвального препарата, полученного с помощью описываемого в настоящем документе способа, содержащего эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, энантиомеров, гидрата или пролекарственных форм, и введение препарата субъекту для лечения болезненного состояния. Рилузол предпочтительно доставляют в формате один раз в сутки, но в случае необходимости можно применять две или более доз в сутки.

Субъектом может быть человек.

Заболеванием может быть психоневрологическое расстройство или симптом. Так, в частности, психоневрологическим расстройством могут быть тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное беспокойство, расстройства настроения, когнитив-

ные расстройства, шизофрения, деменция, тревожное возбуждение, апатия, тревожность, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность, растормаживание, нарушения способности к обучению, потеря памяти, расстройства личности, биполярные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, аутизм, синдром Ретта, расстройства пищевого поведения, расстройства поведения по DSM-5 и или их комбинации. Болезненное состояние также может включать нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, ALS, мозжечковую атаксию, другую атаксию, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение в связи с болезнью Альцгеймера, наркозависимость, тиннитус и умственную отсталость.

Кроме того, психоневрологическим симптомом может быть тревожность, депрессия, стресс, утомляемость, чувства паники, страх, беспокойство, проблемы со сном, холодные или потеющие руки и/или ноги, подавленное настроение, маниакальное состояние, сниженная концентрация или внимание, когнитивные проблемы, навязчивые состояния, компульсии, патологически цикличные действия, агрессивность, социофобии или расстройства социализации, страх перед аудиторией, нехватка воздуха, учащенное сердцебиение, неспособность молчать и поддерживать тишину, сухость во рту, онемение или покалывание в руках или ногах, тошнота, ригидность мышц, вертиго апатия, экзальтация, растормаживание, раздражительность, блуждание, раздраженный кишечник, боль в животе, дискомфорт в животе, диарея, изменение ритма дефекации, абдоминальное вздутие, абдоминальные газы, констипация или их комбинации.

Эффективное количество рилузола для сублингвального препарата по настоящему изобретению для достижения более низкой терапевтической дозы может быть меньше количества перорально вводимого рилузола. Кроме того, эффективная доза сублингвального препарата рилузола может составлять приблизительно 1-95% от количества перорально вводимого рилузола.

Сублингвальный препарат рилузола может приводить к быстрому терапевтическому началу действия в пределах нескольких минут или началу действия, которое даже быстрее, чем начало действия дозы рилузола, проглатываемого перорально. Кроме того, сублингвальный препарат рилузола ассоциирован с минимальным или отсутствующим онемением в ротовой полости. Вкусовая привлекательность также хороша, и при этом даже делает возможной в результате сублингвальную абсорбцию.

В соответствии с настоящим изобретением способ лечения заболевания у субъекта с помощью введения сублингвального препарата может уменьшить побочные эффекты рилузола, в том числе он смягчает аномалии функции печени, что ассоциировано с перорально вводимым рилузолом. В соответствии с настоящим изобретением способ лечения заболевания у субъекта с помощью введения сублингвального препарата может уменьшить общее содержание лекарственного средства, необходимого для получения терапевтического эффекта. Более низкая сублингвальная доза препарата может оказывать схожие эффекты с более высокой пероральной дозой или даже усиленные эффекты по сравнению с более высокой пероральной дозой.

Сублингвальный препарат для лечения психоневрологических расстройств или симптомов можно вводить дозой приблизительно 200 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 150 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 100 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 70 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 60 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 50 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 42,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 37,5 мг/сутки дозой приблизительно 35 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 20 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 17,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 15 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 10 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 5 мг/сутки или ниже или дозой приблизительно 1 мг/сутки или ниже.

В соответствии со способом по настоящему изобретению терапевтический эффект может начинаться в пределах приблизительно 30 мин после введения, в пределах приблизительно 20 мин после введения, в пределах приблизительно 15 мин после введения, в пределах приблизительно 10 мин после введения, в пределах приблизительно 5 мин после введения, в пределах приблизительно 4 мин после введения, в пределах приблизительно 3 мин после введения, в пределах приблизительно 2 мин после введения или в пределах приблизительно 1 мин после введения.

Способ лечения заболевания у субъекта с помощью введения сублингвального препарата может дополнительно предусматривать применение сублингвального состава, включающего пролекарственную форму рилузола, которая может помочь минимизировать ассоциированные с рилузолом парестезии или онемение.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к способу облегчения или уменьшения боли в ротовой полости у субъекта. Способ может предусматривать введение эффективного количества рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, гидрата или пролекарственных форм в ротовую полость. В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к способу облегчения или уменьшения боли в ротовой полости у субъекта с помощью введения сублингвального состава, содержащего эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, гидрата или пролекарственных форм.

Хотя сублингвальный препарат может вызывать онемение или парестезии, эффект в норме является номинальным и легко переносимым.

Область лечения боли в ротовой полости может приходиться на всю ротовую полость, включая верхнюю поверхность языка, губы, область щек, заднюю стенку гортани, ротовую полость целиком или их комбинации. Кроме того, подвергаемая лечению боль в ротовой полости вызвана инфекцией, воспалением, ожогом, порезом, зубной болью, болезненностью десен, афтозными стоматитами, брекет-системой, вспомогательными стоматологическими процедурами, чувствительностью к протезам, стоматологической операцией, неврологическими расстройствами, расстройствами слизистой оболочки, язвами в ротовой полости, химиотерапевтическими средствами или их комбинациями.

Терапевтический эффект начинается в пределах приблизительно 30 мин после введения, в пределах 20 мин после введения, в пределах приблизительно 15 мин после введения, в пределах приблизительно 10 мин после введения, в пределах приблизительно 5 мин после введения, в пределах приблизительно 4 мин после введения, в пределах приблизительно 3 мин после введения, в пределах приблизительно 2 мин после введения или в пределах приблизительно 1 мин после введения.

Сублингвальный препарат для лечения боли в ротовой полости можно вводить дозой приблизительно 200 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 100 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 70 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 50 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 42,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 37,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 35 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 20 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 15 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 10 мг/сутки или ниже или дозой приблизительно 5 мг/сутки или ниже.

В соответствии с различными иллюстративными вариантами осуществления сублингвальный препарат может иметь большую  $C_{\text{макс}}$ , или большую дозу, нормализованную по  $C_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект. Кроме того, сублингвальный препарат по настоящему изобретению может иметь более раннее или меньшее  $T_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект. Кроме того, сублингвальный препарат может иметь большую AUC на миллиграмм рилузола, чем у перорально вводимого рилузола. Большую AUC на миллиграмм можно измерить в частичной  $AUC_{0-0,5ч}$ ,  $AUC_{0-1ч}$ ,  $AUC_{0-2ч}$ ,  $AUC_{0-12ч}$ ,  $AUC_{0-t}$  или  $AUC_{0-\text{бесконечность}}$ .

Настоящее изобретение также относится к сублингвальному или с замедленным высвобождением препарату, который может содержать эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, энантиомеров, гидрата или пролекарственных форм, для лечения синдрома раздраженного кишечника. Настоящее изобретение также относится к сублингвальному или с замедленным высвобождением препарату, который может содержать эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, энантиомеров, гидрата или пролекарственных форм, для лечения злокачественных опухолей, таких как глиомы, глиобластома или меланомы.

Настоящее изобретение также относится к сублингвальному или с замедленным высвобождением препарату, который может содержать эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольвата, аномеров, энантиомеров, гидрата или пролекарственных форм, для лечения злокачественных опухолей в комбинации с различными средствами иммунотерапии (включая отдельно или в комбинации с вакцинами, антителами к PD1, антителами к PDL1, антителами к CTLA4 или другим средством иммунотерапии или ингибиторами иммунных контрольных точек, в том числе CTLA4, цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4; Ig, иммуноглобулином; LAG3, геном активации лимфоцитов 3; mAb, моноклональными антителами; PD1, белком запрограммированной гибели клеток 1; PDL, лигандом PD1; TIM3, Т-клеточным мембранным белком 3, CD40L, A2aR, аденозин-A2a-рецептором; B7RP1, B7-родственным белком 1; BTLA, аттенуатором В- и Т-лимфоцитов; GAL9, галектином 9; HVEM, медиатором проникновения вируса герпеса; ICOS, индуцируемым Т-клеточным костимулятором; IL, интерлейкином; KIR, иммуноглобулиноподобным рецептором клеток-киллеров; LAG3, геном активации лимфоцитов 3; PD1, белком 1 запрограммированной гибели клеток; PDL, лигандом PD1; TGF(3, трансформирующим фактором роста (3, TIM3, мембранным белком Т-клеточной пролиферации 3; CD27).

В настоящем документе раскрыты и другие аспекты настоящего изобретения.

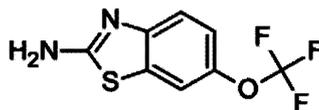
#### **Подробное раскрытие сущности изобретения**

Далее приведено подробное раскрытие, предназначенное для облечения специалистам в настоящей области техники практического осуществления настоящего изобретения. Рядовые специалисты в настоящей области техники могут вносить модификации и изменения в описанные в настоящем документе варианты осуществления без отклонения от идеи или объема настоящего раскрытия. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в области, к которой относится настоящее раскрытие. Применяемая в настоящем описании терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для их ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, чертежи и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, явно включены с помощью ссылки в полном их объеме.

Для описания настоящего изобретения используют приведенные далее термины. В случаях, когда термин конкретно не определен в настоящем документе, этому термину дают известное из уровня техники значение, которое рядовые специалисты в настоящей области значения применяют в отношении такого термина в контексте его использования в описании настоящего изобретения.

Единственное число в контексте настоящего описания и в прилагаемой формуле изобретения используют в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта, если контекст явно не указывает иное. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

В контексте настоящего описания термин "рилузол" относится к лекарственному средству с показанной далее химической структурой. Он доступен в настоящее время на рынке под названием RILUTEK®. Термин "рилузол" также относится ко всем пролекарственным формам, энантиомерам или производным и его фармацевтически приемлемым солям.



6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин

В контексте настоящего описания термин "сублингвальное введение" относится к пути введения химического средства или лекарственного средства путем размещения его под языком у субъекта.

В контексте настоящего описания термин "пролекарственная форма" означает предшественника лекарственного средства, которого можно вводить в измененной или менее активной форме. Пролекарственная форма может преобразовываться в активную лекарственную форму в физиологических средах посредством гидролиза или других метаболических путей.

Термин "пролекарственная форма рилузола" относится к соединению, которое является производным от рилузола с модификацией в нем. Пролекарственная форма рилузола также может означать соединение, которое метаболизируется организмом в активную форму рилузола.

В контексте настоящего описания термин "ALS" означает амиотрофический боковой склероз.

В контексте настоящего описания термин "психоневрологическое расстройство" означает психическое или неврологическое расстройство, которое ассоциировано с нервной системой. Например, психоневрологическое расстройство может включать тревожные расстройства, расстройства настроения, нейродегенеративные расстройства, расстройства нервно-психического развития, аутизм, первичное расстройство развития, болевые расстройства, невропатическую боль, ALS, когнитивные расстройства, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство, умеренное когнитивное расстройство в связи с болезнью Альцгеймера, депрессию, маниакальное состояние, синдромы дефицита внимания, наркозависимость, деменцию, тревожное возбуждение, апатию, тревожность, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность и растормаживание, нарушения способности к обучению, потерю памяти, умственную отсталость, деменцию, расстройства личности, биполярные расстройства, биполярную депрессию, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивные расстройства, трихотилломанию, расстройства пищевого поведения и т.п. Более конкретно, психоневрологические расстройства включают расстройства, которые перечислены в Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств (American Psychiatric Association, 5<sup>th</sup> Edition): расстройства нервно-психического развития, формы умственной отсталости, умственную отсталость (расстройство умственного развития), общую задержку развития, умственную отсталость, неуточненную (расстройство умственного развития), коммуникативные расстройства, расстройство речи, нарушение речевых звуков, проявляющееся в детстве расстройство плавности речи (заикание), социально-коммуникативное расстройство (прагматические проблемы с коммуникацией), коммуникативное расстройство, неуточненное, заболевание аутистического спектра, синдром Ретта, синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), синдром дефицита внимания/гиперактивности, неуточненный, нарушение способности к обучению особым навыкам, расстройства моторных функций, диспраксию, расстройство стереотипных движений, тикозное расстройство, синдром Туретта, трудноизлечимое (хроническое) двигательное или вокальное тикозное расстройство, временное тикозное расстройство, другое тикозное расстройство, уточненное, тикозное расстройство, неуточненное, другие расстройства нервно-психического развития, расстройство нервно-психического развития, неуточненное, шизофренический спектр и другие психотические расстройства, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, шизофреноформное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, клиническую депрессию или маниакальное расстройство настроения одновременно с основными симптомами шизофрении, индуцированное веществом/медицинским препаратом психотическое расстройство, психотическое расстройство в связи с другим медицинским состоянием, кататонию, другой шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, уточненные, шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, неуточненные,

биполярное и связанные с ним расстройства, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное и связанные с ним расстройства, связанные с травмой или стресс-фактором расстройства, реактивное расстройство привязанностей, расстройство социальных функций по расторможенному типу, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, расстройство адаптации, другое связанное с травмой и стресс-фактором расстройство, уточненное, связанное с травмой и стресс-фактором расстройство, неуточненное, диссоциативные расстройства, диссоциативное расстройство личности, диссоциативную амнезию, деперсонализацию/дереализационное расстройство, расстройства с соматическими симптомами, недержание кала, другое расстройство выделения, расстройства побуждений в форме агрессивного поведения по DSM-5, оппозиционно-вызывающее расстройство, интермиттирующее эксплозивное расстройство, расстройство поведения, другое расстройство в форме агрессивного поведения, уточненное, расстройство в форме агрессивного поведения, неуточненное, связанные с употреблением веществ и привыканием расстройства, связанные с употреблением веществ расстройства, связанные с употреблением алкоголя расстройства, злоупотребление алкоголем, алкогольную абстиненцию, связанные с употреблением марихуаны расстройства, злоупотребление марихуаной, связанное с игроманией расстройства, расстройства личности, связанные с кластером А, параноидное расстройство личности, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, расстройства личности, связанные с кластером В, антисоциальное расстройство личности, пограничное расстройство личности, истерическое расстройство личности, нарциссическое расстройство личности, расстройства личности, связанные с кластером С, тревожное расстройство личности, зависимое расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство личности, парафильные расстройства.

Термин "DSM" относится к Руководству по диагностике и статистическому учету психических расстройств в соответствии с инструментарием для классификации и диагностике от Американской ассоциации психиатров (APA). Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств, пятое издание (DSM-5 или DSM-V), обновлено в 2013 г., и в Приложении А в DSM-V приведены иллюстративные расстройства. Кроме того, DSM-V имеет структуру, которая включает широкие категории и поддиагнозы с указанием расстройств, состояний и проблем.

"Психоневрологические расстройства" также могут включать нейродегенеративные или неврологические расстройства, в том числе болезнь Альцгеймера, деменцию, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, амиотрофический боковой склероз (ALS), аффективную лабильность, тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера, мозжечковую атаксию, наследственную атаксию, рассеянный склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, болевые расстройства, невропатическую боль, невропатии, инсульт, эпилептический припадок, синдром ломкой X-хромосомы, тиннитус и схожие состояния.

Психоневрологические симптомы могут включать тревожность, депрессию, стресс, утомляемость, чувства паники, страх, беспокойство, проблемы со сном, холодные или потные руки и/или ступни, нехватку воздуха, учащенное сердцебиение, социофобию, страх публичных выступлений, неспособность молчать и поддерживать тишину, сухость во рту, онемение или покалывание в руках или ступнях, тошноту, ригидность мышц, вертиго апатию, экзальтацию, растормаживание, раздражительность, блуждание и т.п. Кроме того, психоневрологические симптомы могут включать бредовые идеи, галлюцинации, дезорганизованное мышление или речь, соскальзывание мыслительного процесса или ослабление ассоциаций, инкогерентность, глубоко дезорганизованное или аномальное двигательное поведение (включая кататонию), отрицательные симптомы - ослабленное внешнее проявление эмоций, отсутствие мотивации, алогию, ангедонию, недостаток желания формировать отношения с людьми, дискинезию (включая позднюю дискинезию), ангедонию и дисфорию, гневливость и агрессивность или симптомы диссоциации или некую комбинацию из них.

Другие поддающиеся лечению расстройства могут включать злокачественную опухоль (включая острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелолейкоз (AML), аденокортикальные карциномы, виды детских злокачественных опухолей, связанные со СПИДом злокачественные опухоли, саркому Капоши, связанную со СПИДом лимфому, первичную лимфому ЦНС, злокачественную опухоль анального канала, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, злокачественную опухоль кожи (немеланоцитарную), злокачественную опухоль желчевыводящих путей, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль костей, опухоли из семейства саркомы Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, глиому ствола мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточные опухоли, краниофарингиому, эпендимому, злокачественную опухоль молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому, карциноидную опухоль, желудочно-кишечную карциному, кардиальные (сердечные) опухоли, первичную лимфому, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелолиферативные новообразования, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, фунгоидный микоз и синдром Сезари, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода, эстезио-



му описанию для обозначения, при необходимости, солевой формы одного или нескольких из описываемых в настоящем документе соединений или пролекарственных форм, которая предлагается для увеличения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соках желудочно-кишечного тракта пациента для облегчения растворения и биодоступности соединений. В число фармацевтически приемлемых солей входят соли, полученные, при необходимости, из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот. В число подходящих солей входят соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочно-земельных металлов, таких как кальций, магний и соли аммония, помимо многих других кислот и оснований, которые хорошо известны в фармацевтической области. В соответствии с настоящим изобретением натриевые и калиевые соли особенно предпочтительны в качестве нейтрализующих солей фосфатов. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления в описании приведены фармацевтически приемлемые соли описываемых в настоящем документе модифицированных пептидов, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходных соединений и которые в вводимой дозировке не несут биологической или иной опасности. Соединения по настоящему изобретению способны образовывать как кислые, так и основные соли благодаря наличию соответственно аминогрупп и карбоксильных групп.

В контексте настоящего описания термин " $C_{\text{макс}}$ " относится к максимальной концентрации лекарственного средства в крови, сыворотке, определенном отделе или контрольном участке субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин  $C_{\text{макс}}$ , также может относиться, если это указано, к нормализованным по дозе отношениям.

В контексте настоящего описания термин " $T_{\text{макс}}$ " относится ко времени или периоду после введения лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация ( $C_{\text{макс}}$ ) в крови, сыворотке, определенном отделе или контрольном участке субъекта.

В контексте настоящего описания термин "AUC" (площадь под кривой) относится к общему количеству лекарственного средства, абсорбированного субъектом или воздействовавшего на субъекта. Как правило, AUC можно получить математическим способом на графике концентрации лекарственного средства у субъекта относительно времени до тех пор, пока концентрация не станет незначительной. Термин "AUC" (площадь под кривой) также может относиться к частичной AUC на определенных временных интервалах (как это может быть в случае с сублингвальной абсорбцией, которая будет увеличивать AUC на ранних временных интервалах).

Сублингвальный препарат рилузола.

Настоящее изобретение относится к сублингвальному препарату рилузола. Сублингвальный препарат можно вводить в эффективном количестве нуждающемуся в том субъекту. Субъектом может быть животное или человек.

В соответствии с настоящим изобретением из рилузола или его фармацевтически приемлемых солей можно составить фармацевтическую композицию, подходящую для сублингвального введения.

Рилузол и его фармацевтически приемлемые соли можно составлять с применением хорошо известных в настоящей области фармацевтически приемлемых носителей в дозировках, подходящих для сублингвального или трансбуккального введения. Такие носители делают возможным составление рилузола для сублингвального введения в лекарственные формы, такие как таблетки, порошки, пилюли, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.п., для сублингвальной абсорбции субъектом, которого подвергают лечению. Такие носители без ограничения можно выбрать из сахаров, крахмалов, целлюлозы и ее производных, солода, желатина, талька, сульфата кальция, растительных масел, синтетических масел, полиолов, альгиновой кислоты, фосфатно-солевых буферных растворов, эмульгаторов, изотонического солевого раствора, апиrogenной воды и их комбинаций. В частности, для сублингвального введения может быть приемлема любая форма вещества, если она легко растворяется в слюне.

Сублингвально вводимое химическое средство или лекарственное средство может диффундировать в капилляры через слизистую оболочку под языком, а затем входить в венозный кровоток субъекта. Таким образом, сублингвальное введение может обладать преимуществами по сравнению с пероральным введением, как обеспечивающее прямой или более быстрый вход в венозный кровоток без рисков разрушения в желудочно-кишечном тракте, изменения в ходе метаболизма лекарственных средств в печени и т.п. На рынке представлены различные лекарственные средства, предназначенные для сублингвального введения. Рилузол обычно применяют для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS). Однако были найдены другие применения, и, в частности, рилузол или пролекарственные формы рилузола или их фармацевтически приемлемые соли подвергают сублингвальному введению для лечения психоневрологических расстройств. Сублингвальное введение также можно применять при других психоневрологических расстройствах или для облегчения или уменьшения боли. В некоторых случаях предпочтительным эффектом является отсутствие болезненных ощущений во рту.

Фармацевтическая композиция может включать одобренный фармацевтический ингредиент, т.е. рилузол, в эффективном количестве для достижения его предназначения. Например, вводимая сублингвально субъекту доза рилузола должна быть достаточной для получения благоприятного ответа у субъекта с течением времени, такого как уменьшение симптомов.

Количество подлежащего введению рилузола может зависеть от подлежащего лечению субъекта, в

том числе возраста, пола, веса и общего состояния здоровья. В этом отношении точные количества средства(средств) для введения будут зависеть от решения практикующего врача. При определении эффективного количества рилузона, подлежащего введению при лечении или уменьшении ассоциированных с психоневрологическими симптомами и расстройствами состояний, врач может оценивать клинические факторы, включая тяжесть симптомов или прогрессирование расстройства. В некоторых случаях может быть необходима быстрая абсорбция рилузона. В любом случае, специалисты в настоящей области могут легко определить подходящие дозировки химических средств по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция также включает другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие средства, смазывающие средства, разбавители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, регуляторы сыпучести, красители, усилители растворимости, гелеобразующие средства, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, растворяющие средства, суспендирующие средства и их смеси. Квалифицированному специалисту в настоящей области известно, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества могут быть включены в составы в соответствии с настоящим изобретением. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от характеристик композиций и от природы фармакологически активных соединений в составе. Подходящие вспомогательные вещества известны специалистам в настоящей области (см. Handbook Of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill) и были использованы для получения нового сублингвального состава с неожиданными свойствами.

Кроме того, фармацевтическую композицию для сублингвального применения можно получить путем объединения одобренного фармацевтического ингредиента, т.е. рилузона, с дополнительными вспомогательными веществами, с необязательной обработкой для получения лекарственных форм, таких как таблетки, порошки, пилюли, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.п., для сублингвальной абсорбции подлежащим лечению субъектом. Подходящими вспомогательными веществами могут быть без ограничения наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон (ПВП). При необходимости разрыхлители также можно объединить, а в качестве примеров разрыхлителей можно привести без ограничения сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. Композиции можно получить любым из способов фармации, но все способы предусматривают стадию приведения во взаимосвязь одного или нескольких описанных выше химических средств с носителем, который представлен одним или несколькими необходимыми ингредиентами. Как правило, фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготовить традиционными способами, известными в настоящей области, например посредством способов обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата, лиофилизации и т.п.

Сублингвальный препарат по настоящему изобретению можно приготовить в форме перорально растворяющейся или распадающейся таблетки (ODT). В контексте настоящего описания ODT можно приготовить путем смешивания рилузона с растворимыми в воде разбавителями и спрессовать в таблетку. Содержащую рилузол суспензию можно получить с помощью соответствующих вспомогательных веществ, и такую суспензию рилузона можно разделить в блистерных упаковках и сушить сублимацией. Иллюстративной платформой высушенного сублимацией препарата, которую можно было бы применять для ODT рилузона, является состав ZYDIS® (Catalent, Сомерсет, Нью-Джерси, США). В частности, смешивают вспомогательные вещества, в том числе воду, а рилузол отдельно измельчают в размере и смешивают со вспомогательными веществами. Затем суспензию подвергают лиофилизации путем сверхбыстро замораживания и сушки сублимацией. Можно применять без ограничения и другие способы получения ODT, и детальное описание общих таких способов раскрыто, например, в патентах США №№ 5631023, 5837287, 6149938, 6212791, 6284270, 6316029, 6465010, 6471992, 6471992, 6509040, 6814978, 6908626, 6908626, 6982251, 7282217, 7425341, 7939105, 7993674, 8048449, 8127516, 8158152, 8221480, 8256233 и 8313768, каждый из которых включен в настоящий документ с помощью ссылки в полном его объеме.

Сублингвальный препарат по настоящему изобретению может включать рилузол или эффективное количество пролекарственной формы рилузона. Пролекарственная форма рилузона может быть схожей по активности или менее активной формой рилузона. Пролекарственная форма рилузона может обладать улучшенными физикохимическими, физиофармакокинетическими или терапевтическими характеристиками при введении сублингвально. Пролекарственная форма рилузона может уменьшать побочные эффекты при введении перорально или сублингвально. В частности, онемение или парестезии, которые могут иметь место при пероральном или сублингвальном введении рилузона, можно уменьшить или устранить путем применения вместо рилузона пролекарственной формы рилузона.

Клинический или терапевтический эффект рилузона в форме сублингвального препарата может иметь улучшенный фармакокинетический профиль для фармацевтического средства, что видно по результатам измерения с помощью стандартных параметров тестирования. При сублингвальном введении

рилузола  $T_{\text{макс}}$ ,  $C_{\text{макс}}$ , и AUC лекарственного средства могут быть улучшены по сравнению с той же дозой перорально вводимого рилузола. Например, сублингвальный состав рилузола может иметь большую  $C_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект. Сублингвальный препарат рилузола может иметь более раннее или меньшее  $T_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект, а в некоторых случаях, более быстрый терапевтический эффект. В качестве альтернативы сублингвальный препарат рилузола может иметь большую AUC на миллиграмм рилузола, чем у перорально вводимого рилузола.

Способ лечения заболевания.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания. Способ предусматривает введение сублингвально эффективного количества рилузола или его фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в том субъекту.

Выявление нуждающегося в таком лечении субъекта может быть в компетенции субъекта или специалиста в области медицины и может быть субъективным (например, мнением) или объективным (например, измеряемым с помощью аналитического способа или способа диагностики). Выявленным субъектом может быть нуждающееся в том животное или человек, в частности человек. Такое лечение будет преимущественно назначать субъектам, особенно людям, страдающим от заболевания.

Заболевание, от которого может страдать субъект, может представлять собой психоневрологическое расстройство или симптом. Иллюстративным психоневрологическим расстройством могут быть тревожные расстройства, расстройства настроения, нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, ALS, когнитивные расстройства, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, делирий, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство, умеренное когнитивное расстройство в связи с болезнью Альцгеймера, депрессия, маниакальное состояние, синдромы дефицита внимания, наркозависимость, деменция, тревожное возбуждение, апатия, тревожность, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность и растормаживание, нарушения способности к обучению, потеря памяти, умственная отсталость, деменция, расстройства личности, биполярные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства пищевого поведения и т.п. Иллюстративными психоневрологическими симптомами могут быть тревожность, депрессия, стресс, утомляемость, чувство паники, страх, беспокойство, проблемы со сном, холодные или потные руки и/или ступни, нехватка воздуха, учащенное сердцебиение, неспособность молчать и поддерживать тишину, сухость во рту, онемение или покалывание в руках или ступнях, тошнота, ригидность мышц, вертиго апатию, экзальтация, растормаживание, раздражительность, блуждание или их комбинации.

Эффективное количество рилузола можно определить по степени терапевтического эффекта, такого как уменьшение тревожности, антидепрессантный эффект, стабилизация настроения, устойчивость к стрессам или снятие стресса, обезболивание или их комбинации. Кроме того, эффект сублингвального введения рилузола также можно определить по неожиданным и новым свойствам, включая без ограничения а) смягченный или улучшенный профиль побочных эффектов или переносимости по сравнению с пероральным введением дозы; б) быстрое начало терапевтического действия; в) снижение аномалий функции печени; д) характерный фармакокинетический профиль по сравнению с пероральным введением; е) более низкую терапевтическую дозу по сравнению с введением обычной пероральной дозы; ф) введение дозы один раз в сутки; и г) минимизированные или отсутствующие парестезия или онемение ротовой полости.

Эффективное количество будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению субъекта и состояния болезни, тяжести заболевания и способа введения, и может быть без труда определено специалистом в настоящей области.

Проявление терапевтического эффекта рилузола можно наблюдать в пределах периода приблизительно от нескольких минут до приблизительно часа после сублингвального введения. В частности, терапевтический эффект может начинаться в пределах приблизительно 1 мин, в пределах приблизительно 2 мин, в пределах приблизительно 3 мин, в пределах приблизительно 4 мин, в пределах приблизительно 5 мин, в пределах приблизительно 6 мин, в пределах приблизительно 7 мин, в пределах приблизительно 8 мин, в пределах приблизительно 9 мин, в пределах приблизительно 10 мин, в пределах приблизительно 11 мин, в пределах приблизительно 12 мин, в пределах приблизительно 13 мин, в пределах приблизительно 14 мин, в пределах приблизительно 15 мин, в пределах приблизительно 16 мин, в пределах приблизительно 17 мин, в пределах приблизительно 18 мин, в пределах приблизительно 20 мин, в пределах приблизительно 60 мин или в пределах приблизительно 90 мин после введения.

Эффекты рилузола могут сохраняться в течение приблизительно 1 ч, в течение приблизительно 2 ч, в течение приблизительно 3 ч, в течение приблизительно 4 ч, в течение приблизительно 5 ч, в течение приблизительно 6 ч в течение приблизительно 7 ч, в течение приблизительно 8 ч, в течение приблизительно 9 ч, в течение приблизительно 10 ч, в течение приблизительно 12 ч, в течение приблизительно 14 ч, в течение приблизительно 16 ч, в течение приблизительно 18 ч, в течение приблизительно 20 ч, в течение приблизительно 22 ч, в течение приблизительно 24 ч, в течение приблизительно 2 суток или в течение приблизительно 3 суток или более после его сублингвального введения.

Эффективное количество или доза рилузола для сублингвального введения может быть меньше, чем при пероральном введении рилузола. В частности, эффективная доза при сублингвальном введении рилузола может составлять приблизительно 1-95% от дозы перорально вводимого рилузола.

Эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей при сублингвальном введении для лечения психоневрологических расстройств можно вводить дозой приблизительно 200 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 150 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 100 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 90 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 80 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 70 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 60 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 50 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 40 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 37,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 35 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 30 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 20 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 17,5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 15 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 10 мг/сутки, дозой приблизительно 9 мг/сутки, дозой приблизительно 8 мг/сутки, дозой приблизительно 7 мг/сутки, дозой приблизительно 6 мг/сутки, дозой приблизительно 5 мг/сутки, дозой приблизительно 4 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 3 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 2 мг/сутки или ниже или дозой приблизительно 1 мг/сутки или ниже.

Необязательные кратности приема включают один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в двое суток, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, один раз в две недели, один раз или два раза в месяц и т.п.

Клинический или терапевтический эффект рилузола в форме сублингвального препарата, который вводят от психоневрологических расстройств или симптомов, может иметь улучшенный фармакокинетический профиль для фармацевтического средства, что видно по результатам измерения с помощью стандартных параметров тестирования. При сублингвальном введении рилузола  $T_{\text{макс}}$ ,  $C_{\text{макс}}$  или AUC лекарственного средства могут быть улучшены по сравнению с той же дозой перорально вводимого рилузола. Например, сублингвальное введение рилузола может характеризоваться большей  $C_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект. Сублингвальное введение рилузола характеризуется меньшим  $T_{\text{макс}}$ , чем у перорально вводимого рилузола, обеспечивая терапевтически благоприятный эффект. В качестве альтернативы сублингвальное введение рилузола может характеризоваться большей AUC на миллиграмм рилузола, чем у перорально вводимого рилузола.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления перорально распадающийся состав будет представлять собой пролекарственную форму, которую можно вводить сублингвально или даже перорально, а затем проглатывать, с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Сублингвальный препарат от боли в ротовой полости.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу сублингвального введения рилузола субъекту для получения других необходимых эффектов.

Настоящее изобретение относится к способу облегчения или уменьшения боли в ротовой полости при сублингвальном введении рилузола. Способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту сублингвального состава с эффективным количеством рилузола. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъектом может быть животное или человек.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сублингвальный состав может вызывать онемение в месте его оседания. Онемение может быть эффективным для уменьшения или облегчения боли в ротовой полости и распределения по всем местам контакта со слизистой оболочкой. Уровень онемения может быть в переносимом для субъекта диапазоне.

Область лечения боли в ротовой полости может без ограничения приходиться на всю ротовую полость, включая верхнюю поверхность языка, губы, область щек, заднюю стенку гортани, ротовую полость целиком или их комбинации. Подвергаемая лечению боль в ротовой полости может быть вызвана инфекцией, вирусами, воспалением, ожогом, порезом, зубной болью, болезненностью десен, афтозными стоматитами, брекет-системой, вспомогательными стоматологическими процедурам, чувствительностью протезов, стоматологической операцией, неврологическими расстройствами, расстройствами слизистой оболочки или вызвана другими лекарственными средствами, о которых известно, что они вызывают развитие болезненных язв в ротовой полости (такие как химиотерапевтические средства).

Эффекты уменьшения боли в ротовой полости могут проявляться в пределах минуты или от приблизительно нескольких минут до приблизительно одного часа. В частности, онемение может начинаться в пределах приблизительно 1 мин, в пределах приблизительно 2 мин, в пределах приблизительно 3 мин, в пределах приблизительно 4 мин, в пределах приблизительно 5 мин, в пределах приблизительно 6 мин, в пределах приблизительно 7 мин, в пределах приблизительно 8 мин, в пределах приблизительно 9 мин, в пределах приблизительно 10 мин, в пределах приблизительно 11 мин, в пределах приблизительно 12 мин, в пределах приблизительно 13 мин, в пределах приблизительно 14 мин, в пределах приблизительно 15 мин, в пределах приблизительно 16 мин, в пределах приблизительно 17 мин, в пределах приблизительно 18 мин или в пределах приблизительно 19 мин или в пределах приблизительно 20 мин после введения.

Эффекты облегчения или уменьшения боли в ротовой полости могут сохраняться в течение при-

близительно 1 ч, в течение приблизительно 2 ч, в течение приблизительно 3 ч, в течение приблизительно 4 ч, в течение приблизительно 5 ч, в течение приблизительно 6 ч в течение приблизительно 7 ч, в течение приблизительно 8 ч, в течение приблизительно 9 ч, в течение приблизительно 10 ч, в течение приблизительно 12 ч, в течение приблизительно 14 ч, в течение приблизительно 16 ч, в течение приблизительно 18 ч, в течение приблизительно 20 ч, в течение приблизительно 22 ч, в течение приблизительно 24 ч, в течение приблизительно 2 суток, или в течение приблизительно 3 суток после его сублингвального введения.

Сублингвальное введение рилузола для облегчения или уменьшения боли в полости можно производить дозой приблизительно 200 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 150 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 100 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 90 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 80 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 70 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 60 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 50 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 40 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 35 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 30 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 20 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 17.5 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 10 мг/сутки, дозой приблизительно 9 мг/сутки, дозой приблизительно 8 мг/сутки, дозой приблизительно 7 мг/сутки, дозой приблизительно 6 мг/сутки, дозой приблизительно 5 мг/сутки, дозой приблизительно 4 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 3 мг/сутки или ниже, дозой приблизительно 2 мг/сутки или ниже или дозой приблизительно 1 мг/сутки или ниже.

Необязательные кратности приема включают один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, один раз в две недели, один раз или два раза в месяц и т.п.

Состав для облегчения или уменьшения боли в ротовой полости может содержать эффективное количество рилузола и его фармацевтически приемлемый для него носитель. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде таблеток, порошков, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, мазей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для обеспечения существенной скорости абсорбции в подвергаемой лечению области. В фармацевтическую композицию можно добавлять дополнительное биоактивное средство или другие лекарственные средства для эффективных и повышенных эффектов обезболивания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления состав можно применять местно в ротовой полости или на слизистой оболочке рта.

#### Примеры

Приведенные примеры иллюстрируют настоящее изобретение и не предназначены для ограничения его объема.

##### Пример 1.

51-летнему мужчине вводили рилузол в четырех случаях.

(1) В качестве компаратора использовали пероральное введение рилузола. Стандартную 50 мг таблетку рилузола (таблетку, не относящуюся к настоящему изобретению) размельчали и вводили в ротовую полость на 40 с для обеспечения абсорбции через слизистую оболочку и/или в ротовой полости. Это не было сублингвальным или трансбуккальным введением. Не было никаких острых или хронических эффектов на психоневрологические домены. Более конкретно, не было никаких эффектов на настроение, беспокойство или поведение. Отмечали заметное онемение в ротовой полости. В пределах первой минуты ощущение онемения распространялось по всей ротовой полости, включая верхнюю поверхность языка и губы, что приводило в результате к околоротовым парестезиям. Эффекты были среднесильными и достигали максимума в пределах 4 мин. Эффекты продолжались до 80 мин. Эффекты начинали спадать спустя 15 мин и считались легкими спустя 40 мин и минимальными спустя 80 мин. Все эффекты ограничивались описанными выше локальными относящимися к ротовой полости ощущениями.

(2) Отдельно производили первое сублингвальное введение препарата по настоящему изобретению. Приблизительно 70 мг сублингвального препарата рилузола помещали под язык субъекта и крепко удерживали на месте. К удивлению, у субъекта возникали острые психотропные эффекты вскоре после сублингвального введения. В пределах примерно 40 мин после сублингвального введения субъект испытывал чувство повышенного или улучшенного настроения. Субъект отмечал хорошее самочувствие и выражал чувство оптимизма, которое представляло собой изменение от исходного состояния настроения. По оценкам изменение состояния настроения продолжалось по меньшей мере 4 ч.

В пределах одной минуты после сублингвального введения развивалось онемение языка, а спустя 4 мин онемение распространялось по губам и задней стенке гортани. Онемение достигало среднесильного уровня за 16 мин, уменьшалось до умеренного уровня к 20 мин и полностью исчезало в течение следующего часа. Онемение, ассоциированное с сублингвальным введением, было значительно уменьшенным по сравнению с описанным ранее диффузным пероральным введением размельченной таблетки. Сублингвальный препарат давал умеренное, но не тягостное онемение, которое было локализованным (по сравнению с размельченной таблеткой рилузола, эффект от которой был более интенсивным, тягостным и генерализованным).

(3) Второе сублингвальное введение осуществляли в другой день. Приблизительно 70 мг сублингвального препарата рилузола помещали под язык субъекта приблизительно на 95 с до полного растворения. И в этом случае тоже испытуемый испытывал аналогичное улучшение настроения. Субъект сообщал об ощущении оптимизма и хорошем самочувствии. Эти чувства достигали максимума к 40 мин.

шал об ощущении оптимизма и хорошем самочувствии. Эти чувства достигали максимума к 40 мин. Спустя 25 мин субъект сообщал о чувстве расслабленности (меньшем беспокойстве) и повышенном уровне концентрации внимания. Субъект сообщал об улучшении состояния сна и реалистичных сновидениях в тот вечер.

Онемение языка и губ отмечали спустя приблизительно 4 мин, оно достигало максимума спустя 6 мин со среднесильным уровнем онемения и уменьшалось после этого до умеренного уровня приблизительно к 24 мин. На тот момент времени онемение рта рассматривали как от очень умеренного до минимального. И в этом случае тоже онемение в ротовой полости было уменьшенным по сравнению с диффузным пероральным введением размельченной стандартной таблетки рилузола. Седативный эффект не был обнаружен.

(4) Третье сублингвальное введение пробовали с более низкой дозой сублингвального состава. Приблизительно 30 мг сублингвального состава рилузола помещали под язык субъекта. И в этом случае тоже наблюдали острые эффекты (в пределах 25 мин) сублингвального введения рилузола, которые включали ощущение расслабленности у субъекта с ощущением хорошего самочувствия, оптимизма и концентрацией внимания. Сообщали о схожем с предыдущими сублингвальными введениями онемение в ротовой полости, но оно было уменьшенным по сравнению с пероральным введением.

Пример 2.

43-летнему мужчине вводили рилузол в двух случаях.

(1) Пероральное введение: приблизительно 50 мг неизмельченной таблетки рилузола (состав, не относящийся к настоящему изобретению) помещали на язык субъекта. Не было сообщений о каком-либо психоактивном эффекте, но сразу после применения субъект сообщал об онемении в локальной области применения, которое быстро распространялось по всей ротовой полости. Онемение длилось следующие 20 мин. Сообщения о настроении или поведенческих ощущениях отсутствовали. Онемение было интенсивным и тягостным.

(2) Сублингвальное введение: приблизительно 20 мг сублингвального состава рилузола помещали под язык субъекта приблизительно на 30 с. В пределах приблизительно 20 мин субъект сообщал о начале благоприятных психоактивных эффектов, включая ощущение расслабленности, спокойствия и меньшего беспокойства. Субъект также сообщал об ощущении чувства тревоги. Эти психоактивные эффекты или чувства сохранялись в течение приблизительно 90 мин. Субъект отмечал, что ощущения в его желудке и кишечнике были "спокойными", а предыдущее расстройство желудка уменьшалось. Субъект сообщал об улучшении состояния сна в тот вечер.

В пределах минуты после применения субъект сообщал, что онемение языка и рта достигало пика приблизительно за 7 мин со среднесильным эффектом. Онемение начинало существенно ослабевать спустя приблизительно 18 мин до очень умеренного состояния приблизительно к 24 мин. Отмечали, что онемение, ассоциированное с сублингвальным введением, было значительно уменьшенным по сравнению с пероральным введением этому субъекту. В целом, онемение было очень умеренным и не тягостным с хорошими вкусовыми ощущениями по сравнению с измельченным стандартным рилузолом (которое было интенсивным, тягостным, генерализованным и с плохими вкусовыми ощущениями).

Пример 3.

50-летнему мужчине вводили сублингвальный препарат рилузола.

Приблизительно 5 мг сублингвального препарата рилузола помещали под язык субъекта приблизительно на 20 с до полного растворения состава. И в этом случае тоже, как и у других субъектов, которые получали сублингвальное введение, имели место ранее неожиданные психотропные эффекты вскоре после введения. В пределах 20-30 мин субъект сообщал о начале благоприятных психоактивных эффектов, и он сообщал об ощущении расслабленности и спокойствия.

Приблизительно через 7 мин после введения субъект сообщал об онемении на небе рта и языке, которое достигало максимума через приблизительно 7 мин, а затем полностью исчезало спустя приблизительно 21 мин.

Пример 4.

57-летнему мужчине вводили сублингвальный препарат рилузола.

Приблизительно 70 мг сублингвальный препарат рилузола помещали под язык субъекта приблизительно на 74 с. В пределах приблизительно 24 мин субъект сообщал о психоактивных эффектах, которые характеризовались ощущением расслабленности, и отмечал, что оно продолжалось приблизительно час. Субъект сообщал, что он чувствовал себя так расслабленно, что спокойно вздремнул. Субъект также сообщал, что он чувствовал расслабленность в своем желудке.

Спустя 2 мин после введения субъект сообщал о чувстве онемения на языке. Пик онемения рта наступал приблизительно через 4 мин, и онемение уменьшалось до умеренного уровня приблизительно через 15 мин. И в этом случае тоже, по сравнению с субъектами, которые получали рилузол пероральным введением, сублингвальное введение было ассоциировано с уменьшенным онемением в ротовой полости и паратезиями.

Пример 5.

Получали несколько различных, но родственных препаратов рилузола для сублингвального введе-

ния. Все составы 10 мг, 17,5 мг и 35 мг были получены и подтверждены как эффективные в обеспечении психоактивных эффектов. Препараты были родственны тем, что в них применяли одни и те же материалы, но пропорции несколько отличались.

Каждый из препаратов включал связующее средство для приготовления таблеток, предпочтительно желатин; объемообразующее средство, такое как маннит или сорбит; солубилизирующее средство, такое как докузат натрия; ароматизатор, придающий такой вкус, как мята, мята курчавая, апельсин, вишня или т.п.; подсластитель, такой как сукралоза; и очищенную или дистиллированную воду в качестве растворителя. Ароматизатор и подсластитель предназначены только для придания вкуса и могут быть исключены. Для обработки таблеток связующее средство для приготовления таблеток, объемообразующее средство, солубилизирующее средство и любой подсластитель и ароматизатор смешивали и растворяли в очищенной воде. Связующее средство для приготовления таблеток должно было составлять приблизительно 1-10% от массы смеси (включая рилузол и воду), предпочтительно 3-5%, наиболее предпочтительно 4-4,5%; объемообразующее средство должно было составлять приблизительно 2-4%, предпочтительно приблизительно 3% смеси; солубилизирующее средство должно было составлять приблизительно 0,01-0,5% смеси, предпочтительно приблизительно 0,1-0,2% смеси; ароматизатор (если использовали) должен был составлять приблизительно 0,1-1,0%, предпочтительно приблизительно 0,3-0,5% смеси; и подсластитель (если использовали) должен был составлять приблизительно 0,1-1,0% смеси, предпочтительно приблизительно 0,5% смеси. Рилузол должен был составлять приблизительно 5-25% смеси, предпочтительно приблизительно 5-20%, более предпочтительно 7-18% смеси. Рилузол размалывали отдельно так, чтобы размер частиц  $D_{50}$  предпочтительно составлял менее 2 мкм, затем его добавляли к другим растворенным материалам. Количество рилузола в норме составляло меньший процент для меньших доз, чем в более высоких дозах. Остальная часть смеси представляла собой очищенную или деионизированную воду. Все массы относятся к массам до лиофилизации, в процессе которой удаляли основную часть воды. Лиофилизацию осуществляли сверхбыстрым замораживанием, а затем сушкой сублимацией полученной смеси в виде таблеток.

Пример 6.

В этом примере три сублингвальных препарата рилузола, описанных в примере 5, испытывали в отношении фармакокинетических свойств относительно коммерчески доступной 50 мг таблетки рилузола. Измеряли значения частичной AUC,  $AUC_{0-0,5}$ ,  $AUC_{0-1}$ ,  $AUC_{0-2}$  и  $AUC_{0-12}$  (причем значения AUC измеряли для 0,5 ч, 1 ч, 2 ч и 12 ч после введения дозы) и определяли отношения значений для исследуемых материалов к пероральной дозе 50 мг. Как видно из таблицы, значения от сублингвального препарата были выше, чем скорректированное по массе значение пероральной дозировки для всех доз, в частности, в более ранние моменты времени.

Прогнозируемые соотношения (при условии, что сублингвальный и пероральный состав достигал кровотока с одной скоростью) будут составлять 20% для версии 10 мг, 35% для версии 17,5 мг и 70% для версии 35 мг.

## 038518

Параметр	Сравнение лечения	Соотношение
AUC <sub>0-0,5</sub>		
	10 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	36,19%
	17,5 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	82,16%
	35 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	180,84%
AUC <sub>0-1</sub>		
	10 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	29,93%
	17,5 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	65,26%
	35 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	136,20%
AUC <sub>0-2</sub>		
	10 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	26,28%
	17,5 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	53,91%
	перорально	
	35 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	110,28%
AUC <sub>0-12</sub>		
	10 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	22,47%
	17,5 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	43,38%
	35 мг сублингвально относительно 50 мг перорально	89,89%

Как видно из таблицы, сублингвальные препараты достигали намного более высокого значения AUC, чем прогнозировали, в более ранние моменты времени, и только через 12 ч эти значения почти достигали (но все еще превышали) значения процентных соотношений по массе. Отсюда видно, что сублингвальный препарат абсорбировался, а не просто проглатывался.

Полное содержание всех патентов, опубликованных патентных заявок и других источников, цитируемых в настоящем документе, таким образом явно включено в настоящий документ в полном их объеме с помощью ссылки.

Специалисты в настоящей области будут знать или смогут установить с помощью не более чем рутинных экспериментов многочисленные эквиваленты для конкретных процедур, которые описаны в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются приведенной далее формулой изобретения.

#### Приложение А

<b>ICD-9-CM</b>	<b>ICD-10-CM</b>	<b>Расстройство, состояние или проблема</b>
V62.3	Z55.9	Академическая или образовательная проблема
V62.4	Z60.3	Затруднение с нормами культурного поведения
308.3	F43.0	Острое стрессовое расстройство Расстройства адаптации
309.24	F43.22	С тревогожностью
309.0	F43.21	С подавленным настроением
309.3	F43.24	С нарушением поведения
309.28	F43.23	Со смешанной тревогожностью и подавленным настроением
309.4	F43.25	Со смешанным нарушением эмоций и поведения
309.9	F43.20	Неуточненное
V71.01	Z72.811	Асоциальное поведение взрослых
307.0	F98.5	Приобретенное расстройство плавности речи Физическое насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, подтвержденное
995.81	T74.11XA	Первый случай
995.81	T74.11XD	Последующий случай Физическое насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, предположительное
995.81	T76.11XA	Первый случай
995.81	T76.11XD	Последующий случай Физическое насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, подтвержденное
995.82	T74.31XA	Первый случай
995.82	T74.31XD	Последующий случай Физическое насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, предположительное
995.82	T76.31XA	Первый случай
995.82	T76.31XD	Последующий случай Сексуальное насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, подтвержденное
995.83	T74.21XA	Первый случай

## 038518

995.83	T74.21XD	Последующий случай Сексуальное насилие взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером, предположительное
995.83	T76.21XA	Первый случай
995.83	T76.21XD	Последующий случай
300.22	F40.00	Агорафобия
291.89		Индукцированное алкоголем тревожное расстройство
	F10.180	С умеренным злоупотреблением
	F10.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.980	Без злоупотребления
291.89		Индукцированное алкоголем биполярное и родственное ему расстройство
	F10.14	С умеренным злоупотреблением
	F10.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.94	Без злоупотребления
291.89		Индукцированное алкоголем депрессивное расстройство
	F10.14	С умеренным злоупотреблением
	F10.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.94	Без злоупотребления
291.1		Индукцированное алкоголем основное нейрокогнитивное расстройство, забывчивость речевого типа
	F10.26	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.96	Без злоупотребления
291.2		Индукцированное алкоголем основное нейрокогнитивное расстройство, забывчивость неречевого типа
	F10.27	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.97	Без злоупотребления
291.89		Индукцированное алкоголем умеренное нейрокогнитивное расстройство
	F10.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.988	Без злоупотребления
291.9		Индукцированное алкоголем психотическое расстройство
	F10.159	С умеренным злоупотреблением
	F10.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.959	Без злоупотребления
291.89		Индукцированная алкоголем сексуальная дисфункция
	F10.181	С умеренным злоупотреблением

038518

	F10.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.981	Без злоупотребления
291.82		Индукцированное алкоголем расстройство сна
	F10.182	С умеренным злоупотреблением
	F10.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.982	Без злоупотребления
303.00		Алкогольная интоксикация
	F10.129	С умеренным злоупотреблением
	F10.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.929	Без злоупотребления
291.0		Делирий при алкогольной интоксикации
	F10.121	С умеренным злоупотреблением
	F10.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F10.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление алкоголем
305.00	F10.10	Умеренное
303.90	F10.20	Среднетяжелое
303.90	F10.20	Тяжелое
291.81		Алкогольная абстиненция
	F10.232	С нарушениями восприятия
	F10.239	Без нарушений восприятия
291.0	F10.231	Делирий при алкогольной абстиненции
292.89		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) тревожное расстройство
	F15.180	С умеренным злоупотреблением
	F15.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) биполярное и родственное ему расстройство
	F15.14	С умеренным злоупотреблением
	F15.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.94	Без злоупотребления
	F15.921	Индукцированный амфетамином (или другим стимулятором) делирий
292.84		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) депрессивное расстройство

038518

	F15.14	С умеренным злоупотреблением
	F15.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.94	Без злоупотребления
292.89		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) обсессивно-компульсивное и родственное ему расстройство
	F15.188	С умеренным злоупотреблением
	F15.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.988	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) психотическое расстройство
	F15.159	С умеренным злоупотреблением
	F15.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.959	Без злоупотребления
292.89		Индукцированная амфетамином (или другим стимулятором) сексуальная дисфункция
	F15.181	С умеренным злоупотреблением
	F15.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.981	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное амфетамином (или другим стимулятором) расстройство сна
	F15.182	С умеренным злоупотреблением
	F15.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.982	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация амфетамином или другим стимулятором Интоксикация амфетамином или другим стимулятором, с нарушениями восприятия
	F15.122	С умеренным злоупотреблением
	F15.222	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.922	Без злоупотребления Интоксикация амфетамином или другим стимулятором, без нарушений восприятия
	F15.129	С умеренным злоупотреблением
	F15.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации амфетамином (или другим стимулятором)

038518

	F15.121	С умеренным злоупотреблением
	F15.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.921	Без злоупотребления
292.0	F15.23	Абстиненция после амфетамина или другого стимулятора Злоупотребление веществами по типу амфетамина
305.70	F15.10	Умеренное
304.40	F15.20	Среднетяжелое
304.40	F15.20	Тяжелое
307.1		Нервная анорексия
	F50.02	Тип компульсивного переедания/применения слабительного средства
	F50.01	Ограничивающий тип Синдром отмены антидепрессантов
995.29	T43.205A	Первый случай
995.29	T43.205S	Осложнение
995.29	T43.205D	Последующий случай
301.7	F60.2	Антисоциальное расстройство личности
293.84	F06.4	Тревожное расстройство в связи с другим медицинским состоянием Синдром дефицита внимания/гиперактивности
314.01	F90.2	Комбинированное проявление
314.01	F90.1	Преимущественно гиперактивное/импульсивное проявление
314.00	F90.0	Преимущественно проявление в форме невнимательности
299.00	F84.0	Расстройство аутистического спектра
301.82	F60.6	Тревожное расстройство личности
307.59	F50.8	Расстройство тревожного/ограниченного поглощения пищи
307.51	F50.8	Компульсивное переедание Биполярное расстройство I типа, текущий или последний приступ депрессии
296.56	F31.76	Полная ремиссия
296.55	F31.75	Частичная ремиссия
296.51	F31.31	Умеренное
296.52	F31.32	Среднетяжелое
296.53	F31.4	Тяжелое
296.54	F31.5	С психотическими особенностями
296.50	F31.9	Неуточненное

038518

296.40	F31.0	Биполярное расстройство I типа, текущий или последний гипоманиакальный приступ
296.46	F31.72	Полная ремиссия
296.45	F31.71	Частичная ремиссия
296.40	F31.9	Неуточненное Биполярное расстройство I типа, текущий или последний маниакальный приступ
296.46	F31.74	Полная ремиссия
296.45	F31.73	Частичная ремиссия
296.41	F31.11	Умеренное
296.42	F31.12	Среднетяжелое
296.43	F31.13	Тяжелое
296.44	F31.2	С психотическими особенностями
296.40	F31.9	Неуточненное
296.7	F31.9	Биполярное расстройство I типа, текущий или последний приступ, неуточненный
296.89	F31.81	Биполярное расстройство II типа
293.83		Биполярное и родственное ему расстройство в связи с другим медицинским состоянием
	F06.33	С маниакальными особенностями
	F06.33	С приступами, подобными маниакальным или гипоманиакальным
	F06.34	Со смешанными особенностями
300.7	F45.22	Телесное дисморфическое расстройство
V62.89	R41.83	Пограничная интеллектуальная деятельность
301.83	F60.3	Пограничное расстройство личности
298.8	F23	Кратковременное психотическое расстройство
307.51	F50.2	Нейрогенная булимия
292.89		Индукцированное кофеином тревожное расстройство
	F15.180	С умеренным злоупотреблением
	F15.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.980	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное кофеином расстройство сна
	F15.182	С умеренным злоупотреблением
	F15.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F15.982	Без злоупотребления

038518

305.90	F15.929	Кофеиновая интоксикация
292.0	F15.93	Абстиненция после кофеина
292.89		Индукцированное марихуаной тревожное расстройство
	F12.180	С умеренным злоупотреблением
	F12.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.980	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное марихуаной психотическое расстройство
	F12.159	С умеренным злоупотреблением
	F12.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.959	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное марихуаной расстройство сна
	F12.188	С умеренным злоупотреблением
	F12.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.988	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация марихуаной
		Интоксикация марихуаной, с нарушениями восприятия
	F12.122	С умеренным злоупотреблением
	F12.222	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.922	Без злоупотребления
		Интоксикация марихуаной, без нарушения восприятия
	F12.129	С умеренным злоупотреблением
	F12.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации марихуаной
	F12.121	С умеренным злоупотреблением
	F12.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F12.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление марихуаной
305.20	F12.10	Умеренное
304.30	F12.20	Среднетяжелое
304.30	F12.20	Тяжелое
292.0	F12.288	Абстиненция после марихуаны
293.89	F06.1	Кататония, ассоциированная с другим психическим расстройством (признак кататонии)

## 038518

293.89	F06.1	Кататоническое расстройство в связи с другим медицинским состоянием Апноэ сна центрального происхождения
780.57	G47.37	Апноэ сна центрального происхождения, сопутствующее применению опиоидов
786.04	R06.3	Дыхание Чейна-Стокса
327.21	G47.31	Идиопатическое апноэ сна центрального происхождения
V61.29	Z62.898	Ребенок под воздействием дистресса от взаимоотношений родителей Невыполнение обязанностей в отношении ребенка, подтвержденное
995.52	T74.02XA	Первый случай
995.52	T74.02XD	Последующий случай Невыполнение обязанностей в отношении ребенка, предположительное
995.52	T76.02XA	Первый случай
995.52	T76.02XD	Последующий случай
V71.02	Z72.810	Детское или подростковое антисоциальное поведение Физическое насилие над ребенком, подтвержденное
995.54	T74.12XA	Первый случай
995.54	T74.12XD	Последующий случай Физическое насилие над ребенком, предположительное
995.54	T76.12XA	Первый случай
995.54	T76.12XD	Последующий случай Психологическое насилие над ребенком, подтвержденное
995.51	T74.32XA	Первый случай
995.51	T74.32XD	Последующий случай Психологическое насилие над ребенком, предположительное
995.51	T76.32XA	Первый случай
995.51	T76.32XD	Последующий случай Сексуальное насилие над ребенком, подтвержденное
995.53	T74.22XA	Первый случай
995.53	T74.22XD	Последующий случай Сексуальное насилие над ребенком, предположительное
995.53	T76.22XA	Первый случай
995.53	T76.22XD	Последующий случай
315.35	F80.81	Детское расстройство плавности речи (заикание) Расстройство суточного биоритма цикла сна и бодрствования

038518

307.45	G47.22	По типу опережения фазы сна
307.45	G47.21	По типу задержки фазы сна
307.45	G47.23	По типу нерегулярного цикла сна и бодрствования
307.45	G47.24	По типу не 24-часового цикла сна и бодрствования
307.45	G47.26	По типу расстройства, связанного с посменной работой
307.45	G47.20	Неуточненный тип
292.89		Индукцированное кокаином тревожное расстройство
	F14.180	С умеренным злоупотреблением
	F14.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное кокаином биполярное и родственное ему расстройство
	F14.14	С умеренным злоупотреблением
	F14.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.94	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное кокаином депрессивное расстройство
	F14.14	С умеренным злоупотреблением
	F14.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.94	Без злоупотребления
292.89		Индукцированное кокаином обсессивно-компульсивное и родственное ему расстройство
	F14.188	С умеренным злоупотреблением
	F14.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.988	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное кокаином психотическое расстройство
	F14.159	С умеренным злоупотреблением
	F14.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.959	Без злоупотребления
292.89		Индукцированная кокаином сексуальная дисфункция
	F14.181	С умеренным злоупотреблением
	F14.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.981	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное кокаином расстройство сна
	F14.182	С умеренным злоупотреблением
	F14.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением

038518

	F14.982	Без злоупотребления
292.89		Кокаиновая интоксикация
		Кокаиновая интоксикация, с нарушениями восприятия
	F14.122	С умеренным злоупотреблением
	F14.222	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.922	Без злоупотребления
		Кокаиновая интоксикация, без нарушения восприятия
	F14.129	С умеренным злоупотреблением
	F14.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий от кокаиновой интоксикации
	F14.121	С умеренным злоупотреблением
	F14.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F14.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление кокаином
305.60	F14.10	Умеренное
304.20	F14.20	Среднетяжелое
304.20	F14.20	Тяжелое
292.0	F14.23	Абстиненция после кокаина
		Расстройство поведения
312.82	F91.2	Подросткового типа
312.81	F91.1	Детского типа
312.89	F91.9	Неуточненное начало
300.11		Конверсионное расстройство (функциональное нарушение с неврологическими симптомами)
	F44.4	С аномальным движением
	F44.6	С потерей ощущения боли или чувствительности
	F44.5	С приступами или эпилептическими припадками
	F44.7	Со смешанными симптомами
	F44.6	Со специальными симптомами нарушения чувствительности
	F44.4	С речевыми симптомами
	F44.4	Со связанными с глотанием симптомами
	F44.4	Со слабостью/параличем
V62.5	Z65.0	Осуждение в гражданском или уголовном процессе без лишения

		свободы
301.13	F34.0	Циклотимическое расстройство
302.74	F52.32	Отсроченная эякуляция
		Делирий
293.0	F05	Делирий в связи с другим медицинским состоянием
293.0	F05	Делирий в связи со многими этиологиями
292.81		Индукцированный лекарственным препаратом делирий ( <i>для кодов ICD-10-CM см. конкретные вещества</i> )
		Делирий при интоксикации веществом ( <i>для кодов см. конкретные вещества</i> )
		Делирий при абстиненции после вещества ( <i>для кодов см. конкретные вещества</i> )
297.1	F22	Бредовое расстройство
301.6	F60.7	Зависимое расстройство личности
300.6	F48.1	Расстройство деперсонализации/дереализация
293.83		Депрессивное расстройство в связи с другим медицинским состоянием
	F06.31	С депрессивными особенностями
	F06.32	С основным подобным депрессивному приступом
	F06.34	Со смешанными особенностями
315.4	F82	Диспраксия
V60.89	Z59.2	Разногласие с соседом, квартирантом или домовладельцем
V62.89	Z64.4	Разногласие с работником социальной службы, включая инспектора, наблюдающего за условно осужденными, куратора или сотрудника социальных служб
313.89	F94.2	Расстройство расторможенной социально-активной деятельности
V61.03	Z63.5	Распад семьи путем раздельного жительства или развода
296.99	F34.8	Расстройство, связанное с нарушением в форме агрессивного настроения
300.12	F44.0	Диссоциативная амнезия
300.13	F44.1	Диссоциативная амнезия, с диссоциативной фугой
300.14	F44.81	Диссоциативное расстройство личности
307.7	F98.1	Недержание кала
307.6	F98.0	Энурез
302.72	F52.21	Эректильное расстройство
698.4	L98.1	Расстройство, связанное с эксфолиацией (дерматилломания)

038518

302.4	F65.2	Расстройство, связанное с эксгибиционизмом
V62.22	Z65.5	Воздействие катастрофы, войны или других боевых действий
V60.2	Z59.5	Крайняя форма бедности
300.19	F68.10	Симулятивное расстройство
302.73	F52.31	Оргазмические расстройства у женщин
302.72	F52.22	Расстройство полового влечения/возбуждения у женщин
302.81	F65.0	Расстройство, связанное с фетишем
302.89	F65.81	Расстройство, связанное с фроттеризмом
312.31	F63.0	Расстройство, связанное с игроманией
302.85	F64.1	Гендерная дисфория у подростков и взрослых людей
302.6	F64.2	Гендерная дисфория у детей
300.02	F41.1	Генерализованное тревожное расстройство
302.76	F52.6	Расстройство, связанное с генитально-тазовой болью/пенетрацией
315.8	F88	Общая задержка развития
292.89	F16.983	Устойчивое расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами
V61.8	Z63.8	Сильное выражение эмоций в семье
301.50	F60.4	Истерическое расстройство личности
300.3	F42	Компульсивное накопление
V60.0	Z59.0	Отсутствие постоянного места жительства
307.44	F51.11	Расстройство, связанное с гиперсомнолентностью
300.7	F45.21	Болезненное тревожное расстройство
V62.5	Z65.1	Тюремное заключение или другое лишение свободы
V60.1	Z59.1	Неудовлетворительные жилищные условия
292.89		Индукцированное вдыхаемым веществом тревожное расстройство
	F18.180	С умеренным злоупотреблением
	F18.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное вдыхаемым веществом депрессивное расстройство
	F18.14	С умеренным злоупотреблением
	F18.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.94	Без злоупотребления
292.82		Индукцированное вдыхаемым веществом основное нейрочувствительное расстройство
	F18.17	С умеренным злоупотреблением

038518

	F18.27	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.97	Без злоупотребления
292.89		Индукцированное вдыхаемым веществом умеренное нейрокогнитивное расстройство
	F18.188	С умеренным злоупотреблением
	F18.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.988	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное вдыхаемым веществом психотическое расстройство
	F18.159	С умеренным злоупотреблением
	F18.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.959	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация вдыхаемым веществом
	F18.129	С умеренным злоупотреблением
	F18.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации вдыхаемым веществом
	F18.121	С умеренным злоупотреблением
	F18.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F18.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление вдыхаемым веществом
305.90	F18.10	Умеренное
304.60	F18.20	Среднетяжелое
304.60	F18.20	Тяжелое
307.42	F51.01	Расстройство, связанное с инсомией
V60.2	Z59.7	Недостаточное социальное страхование или бытовое обеспечение
		Умственная отсталость (нарушение умственного развития)
317	F70	Умеренная
318.0	F71	Среднетяжелая
318.1	F72	Тяжелая
318.2	F73	Абсолютная
312.34	F63.81	Интермиттирующее эксплозивное расстройство
312.32	F63.2	Клептомания
V60.2	Z59.4	Необеспеченность в достаточной степени пищей или чистой питьевой водой

## 038518

315.32	F80.2	Речевое расстройство
V60.2	Z59.6	Низкий уровень дохода
		Клиническая депрессия, рецидивирующий приступ
296.36	F33.42	Полная ремиссия
296.35	F33.41	Частичная ремиссия
296.31	F33.0	Умеренная
296.32	F33.1	Среднетяжелая
296.33	F33.2	Тяжелая
296.34	F33.3	С психотическими особенностями
296.30	F33.9	Неуточненная
		Клиническая депрессия, однократный приступ
296.26	F32.5	Полная ремиссия
296.25	F32.4	Частичная ремиссия
296.21	F32.0	Умеренная
296.22	F32.1	Среднетяжелая
296.23	F32.2	Тяжелая
296.24	F32.3	С психотическими особенностями
296.20	F32.9	Неуточненная
331.9	G31.9	Основное лобно-височное нейрокогнитивное расстройство, вероятное
		Основное лобно-височное нейрокогнитивное расстройство, возможное (код первый 331.19 [G31.09] лобно-височное заболевание)
294.11	F02.81	С поведенческим нарушением
294.10	F02.80	Без поведенческого нарушения
331.9	G31.9	Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Альцгеймера, вероятное
		Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Альцгеймера, возможное (код первый 331.0 [G30.9] болезнь Альцгеймера)
294.11	F02.81	С поведенческим нарушением
294.10	F02.80	Без поведенческого нарушения
		Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с другим медицинским состоянием
294.11	F02.81	С поведенческим нарушением
294.10	F02.80	Без поведенческого нарушения
		Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с инфекцией ВИЧ

## 038518

			<i>(код первый 042 [B20] инфекция ВИЧ)</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
			Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Гентингтона <i>(код первый 333.4 [G10] болезнь Гентингтона)</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
331.9	G31.9		Основное нейрокогнитивное расстройство с тельцами Леви, вероятное Основное нейрокогнитивное расстройство с тельцами Леви, возможное <i>(код первый 331.82 [G31.83] болезнь телец Леви)</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
			Основное нейрокогнитивное расстройство в связи со множественными этиологиями
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
331.9	G31.9		Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Паркинсона, вероятное Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Паркинсона, возможное <i>(код первый 332.0 [G20] болезнь Паркинсона)</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
			Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с прионной болезнью <i>(код первый 046.79 [A81.9] прионная болезнь)</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
			Основное нейрокогнитивное расстройство в связи с травматическим повреждением головного мозга <i>(код первый 907.0 поздний эффект внутричерепного повреждения без перелома черепа [S06.2X9S диффузное травматическое повреждение головного мозга с потерей сознания неуточненной продолжительности, остаточное явление])</i>
294.11	F02.81		С поведенческим нарушением
294.10	F02.80		Без поведенческого нарушения
331.9	G31.9		Основное сосудистое нейрокогнитивное расстройство, вероятное Основное сосудистое нейрокогнитивное расстройство, возможное

290.40	F01.51	С поведенческим нарушением
290.40	F01.50	Без поведенческого нарушения
302.71	F52.0	Сниженное сексуальное влечение у мужчин
V65.2	Z76.5	Аггравация
333.99	G25.71	Индукцированная лекарственным препаратом острая акатизия
333.72	G24.02	Индукцированный лекарственным препаратом острая дистония
292.81		Индукцированный лекарственным препаратом делирий ( <i>для ICD-10-CM кодов, см. конкретные вещества</i> )
333.1	G25.1	Индукцированный лекарственным препаратом постуральный тремор
331.83	G31.84	Умеренное лобно-височное нейрокогнитивное расстройство
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Альцгеймера
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с другим медицинским состоянием
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с инфекцией ВИЧ
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Гентингтона
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с множественными этнологиями
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с болезнью Паркинсона
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с прионной болезнью
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство в связи с травматическим повреждением головного мозга
331.83	G31.84	Умеренное нейрокогнитивное расстройство с тельцами Леви
331.83	G31.84	Умеренное сосудистое нейрокогнитивное расстройство
301.81	F60.81	Нарциссическое расстройство личности Нарколепсия
347.00	G47.419	Аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия, тугоухость и нарколепсия
347.00	G47.419	Аутосомно-доминантная нарколепсия, ожирение и сахарный диабет 2 типа
347.10	G47.429	Нарколепсия, вторичная по отношению к другому медицинскому состоянию
347.01	G47.411	Нарколепсия с катаплексией, но без дефицита гипокретина

038518

347.00	G47.419	Нарколепсия без катаплексии, но с дефицитом гипокретина
332.1	G21.11	Индукцированный нейролептиками паркинсонизм
333.92	G21.0	Злокачественный нейролептический синдром
307.47	F51.5	Расстройство в виде кошмарных сновидений
V15.81	Z91.19	Несоблюдение назначения медицинского лечения Расстройство, связанное с пробуждением во время фазы сна с небыстрым движением глаз
307.46	F51.4	Синдром ужасов во время сна
307.46	F51.3	По типу лунатизма
300.3	F42	Обсессивно-компульсивное расстройство
301.4	F60.5	Обсессивно-компульсивное расстройство личности
294.8	F06.8	Обсессивно-компульсивное и родственное ему расстройство в связи с другим медицинским состоянием
327.23	G47.33	Синдром обструктивного апноэ сна, гипопноэ
292.89		Индукцированное опиоидом тревожное расстройство
	F11.188	С умеренным злоупотреблением
	F11.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.988	Без злоупотребления
	F11.921	Индукцированный опиоидом делирий
292.84		Индукцированное опиоидом депрессивное расстройство
	F11.14	С умеренным злоупотреблением
	F11.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.94	Без злоупотребления
292.89		Индукцированная опиоидом сексуальная дисфункция
	F11.181	С умеренным злоупотреблением
	F11.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.981	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное опиоидом расстройство сна
	F11.182	С умеренным злоупотреблением
	F11.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.982	Без злоупотребления
292.89		Опиоидная интоксикация
		Опиоидная интоксикация, с нарушениями восприятия
	F11.122	С умеренным злоупотреблением

	F11.222	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.922	Без злоупотребления
		Опиоидная интоксикация, без нарушений восприятия
	F11.129	С умеренным злоупотреблением
	F11.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при опиоидной интоксикации
	F11.121	С умеренным злоупотреблением
	F11.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F11.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление опиоидом
305.50	F11.10	Умеренное
304.00	F11.20	Среднетяжелое
304.00	F11.20	Тяжелое
292.0	F11.23	Абстиненция от опиоида
292.0	F11.23	Делирий после абстиненции от опиоида
313.81	F91.3	Оппозиционно-вызывающее расстройство
		Другой побочный эффект лекарственного препарата
995.20	T50.905A	Первый случай
995.20	T50.905S	Осложнение
995.20	T50.905D	Последующий случай
		<i>Другие обстоятельства, связанные с насилием взрослого над человеком, не состоящим с ним в браке или не являющимся его партнером</i>
V62.83	Z69.82	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника насилия над взрослым, не состоящим с ним в браке
V65.49	Z69.81	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы насилия над взрослым, не состоящим с ним в браке
		<i>Другие обстоятельства, связанные с невыполнением обязанностей в отношении ребенка</i>
V62.83	Z69.021	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника невыполнения неродительских обязанностей в отношении ребенка
V61.22	Z69.011	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника невыполнения родительских обязанностей в отношении ребенка
V61.21	Z69.010	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы невыполнения родительских обязанностей в отношении ребенка

038518

V61.21	Z69.020	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы невыполнения неродительских обязанностей в отношении ребенка
V15.42	Z62.812	Личная история (анамнез) запущенности в детстве <i>Другие обстоятельства, связанные с физическим насилием над ребенком</i>
V62.83	Z69.021	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника насилия над ребенком неродителем
V61.22	Z69.011	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.010	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.020	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы насилия над ребенком неродителем
V15.41	Z62.810	Личная история (анамнез) физического насилия в детстве <i>Другие обстоятельства, связанные с психологическим насилием над ребенком</i>
V62.83	Z69.021	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника психологического насилия над ребенком неродителем
V61.22	Z69.011	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника психологического насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.010	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы психологического насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.020	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы психологического насилия над ребенком неродителем
V15.42	Z62.811	Личная история (анамнез) психологического насилия в детстве <i>Другие обстоятельства, связанные с сексуальным насилием над ребенком</i>
V62.83	Z69.021	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника сексуального насилия над ребенком неродителем
V61.22	Z69.011	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника сексуального насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.010	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы сексуального насилия над ребенком родителем
V61.21	Z69.020	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы сексуального насилия над ребенком неродителем

038518

V15.41	Z62.810	Личная история (анамнез) сексуального насилия в детстве <i>Другие обстоятельства, связанные с насилием над супругом или партнером, психологическим</i>
V61.12	Z69.12	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника психологического насилия над супругом или партнером
V61.11	Z69.11	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы психологического насилия над супругом или партнером
V15.42	Z91.411	Личная история (анамнез) психологического насилия супруга или партнера <i>Другие обстоятельства, связанные с игнорированием супругом или партнером</i>
V61.12	Z69.12	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника игнорирования супруга или партнера
V61.11	Z69.11	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы игнорирования супругом или партнером
V15.42	Z91.412	Личная история (анамнез) игнорирования супругом или партнером <i>Другие обстоятельства, связанные с насилием над супругом или партнером, физическим</i>
V61.12	Z69.12	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника насилия над супругом или партнером, физического
V61.11	Z69.11	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы насилия над супругом или партнером, физического
V15.41	Z91.410	Личная история (анамнез) насилия над супругом или партнером, физического <i>Другие обстоятельства, связанные с насилием над супругом или партнером, сексуальным</i>
V61.12	Z69.12	Случай взаимодействия со службами психического здоровья виновника насилия над супругом или партнером, сексуального
V61.11	Z69.81	Случай взаимодействия со службами психического здоровья жертвы насилия над супругом или партнером, сексуального
V15.41	Z91.410	Личная история (анамнез) насилия над супругом или партнером, сексуального
V65.40	Z71.9	Другие рекомендации или консультация
292.89		Индукцированное другим галлюциногеном тревожное расстройство
	F16.180	С умеренным злоупотреблением

	F16.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное другим галлюциногеном биполярное и родственное ему расстройство
	F16.14	С умеренным злоупотреблением
	F16.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.94	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное другим галлюциногеном депрессивное расстройство
	F16.14	С умеренным злоупотреблением
	F16.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.94	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное другим галлюциногеном психотическое расстройство
	F16.159	С умеренным злоупотреблением
	F16.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.959	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация другим галлюциногеном
	F16.129	С умеренным злоупотреблением
	F16.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации другим галлюциногеном
	F16.121	С умеренным злоупотреблением
	F16.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление другим галлюциногеном
305.30	F16.10	Умеренное
304.50	F16.20	Среднетяжелое
304.50	F16.20	Тяжелое
333.99	G25.79	Другое индуцированное лекарственным препаратом расстройство движения
332.1	G21.19	Другой индуцированный лекарственным препаратом паркинсонизм
V15.49	Z91.49	Другая личная история психологической травмы
V15.89	Z91.89	Другие персональные факторы риска
V62.29	Z56.9	Другая проблема, связанная с занятостью
V62.89	Z65.8	Другая проблема, связанная с психосоциальными обстоятельствами

## 038518

300.09	F41.8	Другое тревожное расстройство, уточненное
314.01	F90.8	Другой синдром дефицита внимания/гиперактивности, уточненный
296.89	F31.89	Другое биполярное и родственное ему расстройство, уточненное
780.09	R41.0	Другой делирий, уточненный
311	F32.8	Другое депрессивное расстройство, уточненное
312.89	F91.8	Другое расстройство побуждений в форме агрессивного поведения, уточненное
300.15	F44.89	Другое диссоциативное расстройство, уточненное Другое расстройство выделения, уточненное
787.60	R15.9	С фекальными симптомами
788.39	N39.498	С мочевыми симптомами
307.59	F50.8	Другой расстройство питания или приема пищи, уточненное
302.6	F64.8	Другая гендерная дисфория, уточненная
780.54	G47.19	Другая гиперсомнолентность, уточненная
780.52	G47.09	Другой расстройство, связанное с инсомией, уточненное
300.9	F99	Другое психическое расстройство, уточненное
294.8	F06.8	Другое психическое расстройство в связи с другим медицинским состоянием, уточненное
315.8	F88	Другое связанное с неврологическим развитием расстройство, уточненное
300.3	F42	Другое обсессивно-компульсивное и родственное ему расстройство, уточненное
302.89	F65.89	Другое парафильное расстройство, уточненное
301.89	F60.89	Другое расстройство личности, уточненное
298.8	F28	Другой шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, уточненные
302.79	F52.8	Другая сексуальная дисфункция, уточненная
780.59	G47.8	Другое расстройство цикла сна и бодрствования, уточненное
300.89	F45.8	Другой соматический симптом и родственное ему расстройство, уточненные
307.20	F95.8	Другое тикозное расстройство, уточненное
309.89	F43.8	Другое связанное с травмой и стресс-фактором расстройство, уточненное
292.89		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом тревожное расстройство

038518

	F19.180	С умеренным злоупотреблением
	F19.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом биполярное и родственное ему расстройство
	F19.14	С умеренным злоупотреблением
	F19.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.94	Без злоупотребления
	F19.921	Индукцированный другим (или неизвестным) веществом делирий
292.84		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом депрессивное расстройство
	F19.14	С умеренным злоупотреблением
	F19.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.94	Без злоупотребления
292.82		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом основное нейрокогнитивное расстройство
	F19.17	С умеренным злоупотреблением
	F19.27	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.97	Без злоупотребления
292.89		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом умеренное нейрокогнитивное расстройство
	F19.188	С умеренным злоупотреблением
	F19.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.988	Без злоупотребления
292.89		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом обсессивно-компульсивное и родственное ему расстройство
	F19.188	С умеренным злоупотреблением
	F19.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.988	Без злоупотребления
292.9		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом психотическое расстройство
	F19.159	С умеренным злоупотреблением
	F19.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.959	Без злоупотребления
292.89		Индукцированная другим (или неизвестным) веществом сексуальная

		дисфункция
	F19.181	С умеренным злоупотреблением
	F19.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.981	Без злоупотребления
292.85		Индукцированное другим (или неизвестным) веществом расстройство сна
	F19.182	С умеренным злоупотреблением
	F19.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.982	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация другим (или неизвестным) веществом
	F19.129	С умеренным злоупотреблением
	F19.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации другим (или неизвестным) веществом
	F19.121	С умеренным злоупотреблением
	F19.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F19.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление другим (или неизвестным) веществом
305.90	F19.10	Умеренное
304.90	F19.20	Среднетяжелое
304.90	F19.20	Тяжелое
292.0	F19.239	Абстиненция от другого (или неизвестного) вещества
292.0	F19.231	Делирий при абстиненции от другого (или неизвестного) вещества
		Злоупотребление другим или неуточненным стимулятором
305.70	F15.10	Умеренное
304.40	F15.20	Среднетяжелое
304.40	F15.20	Тяжелое
278.00	E66.9	Избыточный вес или ожирение
		Признак панической атаки
300.01	F41.0	Паническое расстройство
301.0	F60.0	Параноидное расстройство личности
V61.20	Z62.820	Проблема взаимоотношений родителя и ребенка
302.2	F65.4	Расстройство, относящееся к педофилии
307.22	F95.1	Трудноизлечимое (хроническое) двигательное или вокальное тикозное

		расстройство
300.4	F34.1	Трудноизлечимое депрессивное расстройство (дистимия)
V62.22	Z91.82	Личная история участия в боевых действиях
V15.59	Z91.5	Личная история нанесения себе увечий
310.1	F07.0	Изменение личности в связи с другим медицинским состоянием
V62.89	Z60.0	Трудный этап в жизни
292.89		Индукцируемое фенилциклидином тревожное расстройство
	F16.180	С умеренным злоупотреблением
	F16.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.980	Без злоупотребления
292.84		Индукцируемое фенилциклидином биполярное и родственное ему расстройство
	F16.14	С умеренным злоупотреблением
	F16.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.94	Без злоупотребления
292.84		Индукцируемое фенилциклидином депрессивное расстройство
	F16.14	С умеренным злоупотреблением
	F16.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.94	Без злоупотребления
292.9		Индукцируемое фенилциклидином психотическое расстройство
	F16.159	С умеренным злоупотреблением
	F16.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.959	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация фенилциклидином
	F16.129	С умеренным злоупотреблением
	F16.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации фенилциклидином
	F16.121	С умеренным злоупотреблением
	F16.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F16.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление фенилциклидином
305.90	F16.10	Умеренное
304.60	F16.20	Среднетяжелое

304.60	F16.20	Тяжелое
307.52		Пикацизм
	F50.8	У взрослых
	F98.3	У детей
309.81	F43.10	Посттравматическое стрессовое расстройство
302.75	F52.4	Преждевременная (ранняя) эякуляция
625.4	N94.3	Предменструальное дисфорическое расстройство
V62.21	Z56.82	Проблема, связанная с текущим статусом участия в боевых действиях
V69.9	Z72.9	Проблема, связанная с образом жизни
V60.3	Z60.2	Проблема, связанная с жизнью в одиночестве
V60.6	Z59.3	Проблема, связанная с жизнью в учреждениях с проживанием
V61.5	Z64.1	Проблемы, связанные с родами многими плодами
V62.5	Z65.3	Проблемы, связанные с другим правовыми обстоятельствами
V62.5	Z65.2	Проблемы, связанные с освобождением из тюрьмы
V61.7	Z64.0	Проблемы, связанные с нежелательной беременностью
307.21	F95.0	Временное тикозное расстройство
316	F54	Психологические факторы, влияющие на другие медицинские состояния
		Психотическое расстройство в связи с другим медицинским состоянием
293.81	F06.2	С бредовыми идеями
293.82	F06.0	С галлюцинациями
312.33	F63.1	Пиромания
327.42	G47.52	Расстройство поведения во время фазы сна с быстрым движением глаз
313.89	F94.1	Реактивное расстройство привязанностей
V61.10	Z63.0	Дистресс от взаимоотношений с супругом или половым партнером
V62.89	Z65.8	Религиозная или духовная проблема
333.94	G25.81	Синдром беспокойных ног
307.53	F98.21	Руминация
		Шизоаффективное расстройство
295.70	F25.0	Биполярный тип
295.70	F25.1	Депрессивный тип
301.20	F60.1	Шизоидное расстройство личности
295.90	F20.9	Шизофрения
295.40	F20.81	Шизофреноформное расстройство
301.22	F21	Шизотипическое расстройство личности

038518

292.89	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством тревожное расстройство
F13.180	С умеренным злоупотреблением
F13.280	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.980	Без злоупотребления
292.84	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством биполярное и связанные с ним расстройство
F13.14	С умеренным злоупотреблением
F13.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.94	Без злоупотребления
F13.921	Индукцированный седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством делирий
292.84	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством депрессивное расстройство
F13.14	С умеренным злоупотреблением
F13.24	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.94	Без злоупотребления
292.82	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством основное нейрочувствительное расстройство
F13.27	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.97	Без злоупотребления
292.89	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством умеренное нейрочувствительное расстройство
F13.288	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.988	Без злоупотребления
292.9	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством психотическое расстройство
F13.159	С умеренным злоупотреблением
F13.259	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.959	Без злоупотребления
292.89	Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством сексуальная дисфункция
F13.181	С умеренным злоупотреблением
F13.281	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
F13.981	Без злоупотребления

038518

292.85		Индукцированное седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством расстройство сна
	F13.182	С умеренным злоупотреблением
	F13.282	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F13.982	Без злоупотребления
292.89		Интоксикация седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством
	F13.129	С умеренным злоупотреблением
	F13.229	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F13.929	Без злоупотребления
292.81		Делирий при интоксикации седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством
	F13.121	С умеренным злоупотреблением
	F13.221	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением
	F13.921	Без злоупотребления
		Злоупотребление седативным, гипнотическим или анксиолитическим средством
305.40	F13.10	Умеренное
304.10	F13.20	Среднетяжелое
304.10	F13.20	Тяжелое
292.0		Абстиненция от седативного, гипнотического или анксиолитического средства
	F13.232	С нарушениями восприятия
	F13.239	Без нарушений восприятия
292.0	F13.231	Делирий при абстиненции от седативного, гипнотического или анксиолитического средства
313.23	F94.0	Селективный мутизм
309.21	F93.0	Тревожное расстройство, вызванное разлукой
V65.49	Z70.9	Рекомендации относительно сексуальных отношений
302.83	F65.51	Расстройство, связанное с сексуальным мазохизмом
302.84	F65.52	Расстройство, связанное с сексуальным садизмом
V61.8	Z62.891	Проблема отношений с родным братом или сестрой
		Связанная со сном гиповентиляция
327.26	G47.36	Сопутствующая связанная со сном гиповентиляция
327.25	G47.35	Врожденная центральная альвеолярная гиповентиляция

## 038518

327.24	G47.34	Идиопатическая гиповентиляция
300.23	F40.10	Социальное тревожное расстройство (социофобия)
V62.4	Z60.4	Социальная изоляция или отчуждение
315.39	F80.89	Социально-коммуникативное расстройство (прагматические проблемы с коммуникацией)
300.82	F45.1	Расстройство с соматическими симптомами Нарушение способности к обучению особым навыкам
315.1	F81.2	С патологическим снижением способности к математике
315.00	F81.0	С патологическим снижением способности к чтению
315.2	F81.81	С патологическим снижением способности к письменным выражениям Конкретная фобия
300.29	F40.218	Животных
300.29		Раны-инъекции-крови
	F40.230	Страх крови
	F40.231	Страх инъекций и переливаний
	F40.233	Страх получения раны
	F40.232	Страх другого медицинского обслуживания
300.29	F40.228	Окружающей среды
300.29	F40.298	Другой
300.29	F40.248	Ситуативный
315.39	F80.0	Нарушение речевых звуков Жестокое обращение с супругом или партнером, психологическое, подтвержденное
995.82	T74.31XA	Первый случай
995.82	T74.31XD	Последующий случай Жестокое обращение с супругом или партнером, психологическое, предположительное
995.82	T76.31XA	Первый случай
995.82	T76.31XD	Последующий случай Игнорирование супруга или партнера, подтвержденное
995.85	T74.01XA	Первый случай
995.85	T74.01XD	Последующий случай Игнорирование супруга или партнера, предположительное
995.85	T76.01XA	Первый случай
995.85	T76.01XD	Последующий случай

		Насилие над супругом или партнером, физическое, подтвержденное
995.81	T74.11XA	Первый случай
995.81	T74.11XD	Последующий случай
		Насилие над супругом или партнером, физическое, предположительное
995.81	T76.11XA	Первый случай
995.81	T76.11XD	Последующий случай
		Насилие над супругом или партнером, сексуальное, подтвержденное
995.83	T74.21XA	Первый случай
995.83	T74.21XD	Последующий случай
		Насилие над супругом или партнером, сексуальное, предположительное
995.83	T76.21XA	Первый случай
995.83	T76.21XD	Последующий случай
307.3	F98.4	Расстройство стереотипных движений
		<i>Интоксикация стимулятором (для конкретных кодов см. интоксикация амфетамином или кокаином)</i>
		<i>Злоупотребление стимулятором (для конкретных кодов см. злоупотребление амфетамином или кокаином)</i>
		<i>Абстиненция от стимулятора (для конкретных кодов см. абстиненция от амфетамина или кокаина)</i>
		<i>Делирий при интоксикации веществом (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Делирий при абстиненции после вещества (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Индуцированное веществом/лекарственным препаратом тревожное расстройство (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Индуцированное веществом/лекарственным препаратом биполярное и связанное с ним расстройство (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Индуцированное веществом/лекарственным препаратом депрессивное расстройство (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Индуцированное веществом/лекарственным препаратом основное или умеренное нейрокognитивное расстройство (для кодов см. конкретные вещества)</i>
		<i>Индуцированное веществом/лекарственным препаратом обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство (для кодов см. конкретные вещества)</i>

## 038518

		Индукцированное веществом/лекарственным препаратом психотическое расстройство (для кодов см. конкретные вещества)
		Индукцированная веществом/лекарственным препаратом сексуальная дисфункция (для кодов см. конкретные вещества)
		Индукцированное веществом/лекарственным препаратом расстройство сна (для кодов см. конкретные вещества)
333.99	G25.71	Поздняя акатизия
333.85	G24.01	Поздняя дискинезия
333.72	G24.09	Поздняя дистония
V62.4	Z60.5	Цель (предполагаемой) враждебной дискриминации или преследования
292.85		Индукцированное табаком расстройство сна
	F17.208	Со среднетяжелым или тяжелым злоупотреблением Злоупотребление табаком
305.1	Z72.0	Умеренное
305.1	F17.200	Среднетяжелое
305.1	F17.200	Тяжелое
292.0	F17.203	Абстиненция от табака
307.23	F95.2	Синдром Туретта
302.3	F65.1	Трансвеститионное расстройство
312.39	F63.3	Трихотилломания (расстройство, связанное с выдергиванием волос)
V63.9	Z75.3	Отсутствие или недоступность медицинских учреждений
V63.8	Z75.4	Отсутствие или недоступность других оказывающих помощь учреждений
V62.82	Z63.4	Неосложненный симптомокомплекс, вызванный потерей близкого человека
291.9	F10.99	Связанное с алкоголем расстройство, неуточненное
300.00	F41.9	Тревожное расстройство, неуточненное
314.01	F90.9	Синдром дефицита внимания/гиперактивности, неуточненный
296.80	F31.9	Биполярное и связанные с ним расстройство, неуточненное
292.9	F15.99	Связанное с кофеином расстройство, неуточненное
292.9	F12.99	Связанное с марихуаной расстройство, неуточненное
293.89	F06.1	Кататония, неуточненная (код первый 781.99 [R29.818] другие симптомы, вовлекающие нервную и скелетно-мышечную системы)
307.9	F80.9	Коммуникативное расстройство, неуточненное
780.09	R41.0	Делирий, неуточненный

## 038518

311	F32.9	Депрессивное расстройство, неуточненное
312.9	F91.9	Расстройство побуждений в форме агрессивного поведения, неуточненное
300.15	F44.9	Диссоциативное расстройство, неуточненное Расстройство выделения, неуточненное
787.60	R15.9	С фекальными симптомами
788.30	R32	С мочевыми симптомами
307.50	F50.9	Расстройство питания или приема пищи, неуточненное
302.6	F64.9	Гендерная дисфория, неуточненная
292.9	F16.99	Связанное с галлюциногеном расстройство, неуточненное
V60.9	Z59.9	Жилищная или экономическая проблема, неуточненная
780.54	G47.10	Расстройство, связанное с гиперсомнолентностью, неуточненное
292.9	F18.99	Связанное с вдыхаемым веществом расстройство, неуточненное
780.52	G47.00	Расстройство, связанное с инсомией, неуточненное
319	F79	Умственная отсталость (нарушение умственного развития), неуточненная
300.9	F99	Психическое расстройство, неуточненное
294.9	F09	Психическое расстройство в связи с другим медицинским состоянием, неуточненное
799.59	R41.9	Нейрокогнитивное расстройство, неуточненное
315.9	F89	Связанное с неврологическим развитием расстройство, неуточненное
300.3	F42	Обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство, неуточненное
292.9	F11.99	Связанное с опиоидами расстройство, неуточненное
292.9	F19.99	Расстройство, связанное с другим (или неизвестным) веществом, неуточненное
302.9	F65.9	Парафильное расстройство, неуточненное
301.9	F60.9	Расстройство личности, неуточненное
292.9	F16.99	Связанное с фенилциклидином расстройство, неуточненное
V62.9	Z60.9	Проблема, связанная с социальным окружением, неуточненная
V62.9	Z65.9	Проблема, связанная с неуточненными психосоциальными обстоятельствами, неуточненная
298.9	F29	Шизофренический спектр и другое психотическое расстройство, неуточненные
292.9	F13.99	Связанное с седативным, гипнотическим или анксиолитическим

		средством расстройство, неуточненное
302.70	F52.9	Сексуальная дисфункция, неуточненная
780.59	G47.9	Расстройство цикла сна и бодрствования, неуточненное
300.82	F45.9	Соматический симптом и связанное с ним расстройство, неуточненные
292.9		Связанное со стимулятором расстройство, неуточненное
	F15.99	Связанное с амфетамином или другим стимулятором расстройство, неуточненное
	F14.99	Связанное с кокаином расстройство, неуточненное
307.20	F95.9	Тикозное расстройство, неуточненное
292.9	F17.209	Связанное с табаком расстройство, неуточненное
309.9	F43.9	Связанное с травмой и стресс-фактором расстройство, неуточненное
V61.8	Z62.29	Воспитание вдали от родителей
V62.89	Z65.4	Жертва преступления
V62.89	Z65.4	Жертвы террористических атак или пыток
302.82	F65.3	Расстройство, связанное с вуайеризмом
V40.31	Z91.83	Ассоциированное с психическим расстройством блуждание

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сублингвальный препарат в форме лиофилизированной фармацевтической композиции, которая обеспечивает сублингвальную абсорбцию рилузола, содержащий фармацевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, аномера, энантиомера или гидрата, причем указанный препарат содержит связующее средство для приготовления таблеток, сахароспирт, выбранный из группы, состоящей из маннита и сорбита, в качестве объемообразующего средства и документ натрия в качестве солилизирующего средства.

2. Сублингвальный препарат по п.1, дополнительно содержащий ароматизатор.

3. Сублингвальный препарат по п.1, дополнительно содержащий подсластитель.

4. Сублингвальный препарат по п.3, причем указанный подсластитель содержит сукралозу.

5. Применение сублингвального препарата по любому из пп.1-4 для лечения психоневрологического расстройства или психоневрологического симптома.

6. Применение сублингвального препарата по п.5, причем психоневрологическое расстройство представляет собой тревожные расстройства, расстройства настроения, нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, ALS, когнитивные расстройства, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство, умеренное когнитивное расстройство, связанное с болезнью Альцгеймера, атаксию, наследственную атаксию, депрессию, маниакальное состояние, синдромы дефицита внимания, наркозависимость, деменцию, тревожное возбуждение, апатию, тревожность, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность и растормаживание, нарушения способности к обучению, потерю памяти, умственную отсталость, синдром Ретта, тинитус, расстройства личности, биполярные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства пищевого поведения, расстройства поведения по DSM-5 или их комбинации.

7. Применение сублингвального препарата по п.5, причем психоневрологический симптом представляет собой тревожность, депрессию, стресс, утомляемость, чувства паники, страх, беспокойство, проблемы со сном, холодные или потеющие руки и/или ноги, подавленное настроение, маниакальное состояние, сниженную концентрацию или внимание, когнитивные проблемы, навязчивые состояния, компульсии, патологически цикличные действия, агрессивность, социофобии или расстройства социализации, страх перед аудиторией, нехватку воздуха, учащенное сердцебиение, неспособность молчать и поддерживать тишину, сухость во рту, онемение или покалывание в руках или ногах, тошноту, ригидность мышц, вертиго апатию, экзальтацию, растормаживание, раздражительность, блуждание, раздраженный кишечник, боль в животе, дискомфорт в животе, диарею, изменение ритма дефекации, абдоминальное вздутие, абдоминальные газы, констипацию или их комбинации.

8. Применение сублингвального препарата по п.5 в дозе 50 мг/сутки или ниже.

9. Применение сублингвального препарата по п.5 в дозе 35 мг/сутки или ниже.

10. Применение сублингвального препарата по любому из пп.1-4 для лечения боли в ротовой полости.

11. Применение сублингвального препарата по п.10, где область лечения боли в ротовой полости приходится на всю ротовую полость, включая верхнюю поверхность языка, губы, область щек, заднюю стенку гортани, ротовую полость целиком или их комбинации.

12. Применение сублингвального препарата по п.10, где подвергаемая лечению боль в ротовой полости вызвана инфекцией, воспалением, ожогом, порезом, зубной болью, болезненностью десен, афтозными стоматитами, брекет-системой, вспомогательными стоматологическими процедурами, чувствительностью к протезам, операцией в ротовой полости, неврологическими расстройствами, расстройствами слизистой оболочки, язвами в ротовой полости, химиотерапевтическими средствами или их комбинациями.

