

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190115** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.03.25**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.06.26**

(51) Int. Cl. **A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

**(54) ПЛЕНОЧНЫЕ СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕКСМЕДЕТОМИДИН, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **62/690,407; 62/693,726; 62/767,422;  
62/787,649; 62/798,842; 62/849,747**

(32) **2018.06.27; 2018.07.03; 2018.11.14;  
2019.01.02; 2019.01.30; 2019.05.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/039268**

(87) **WO 2020/006092 2020.01.02**

(71) Заявитель:

**БАЙОКСЭЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;**  
**АРКС, ЛЛК (US)**

(72) Изобретатель:

**Какуману Васукумар (IN), Йокка  
Фрэнк, Латхиа Четан Далпатбхай,  
Хэнли Дэвид Кристиан, Барнхарт  
Скотт Дэвид (US)**

(74) Представитель:

**Носырева Е.Л. (RU)**

(57) В данном документе раскрыта самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль. Пленку вводят перорально для лечения различных состояний, в частности агитации, путем трансмукозальной доставки активного агента.

Вид в поперечном разрезе (боковой) и вид поверхности (сверху) типовой монолитной матричной пленки

Вид в поперечном разрезе



Вид поверхности



**A1**

**202190115**

**202190115**

**A1**

## ПЛЕНОЧНЫЕ СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДЕКСМЕДЕТОМИДИН, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке испрашивается приоритет по предварительным заявкам США: № 62/690407, поданной 27 июня 2018 г.; 62/693726, поданной 3 июля 2018 г.; 62/767,422, поданной 14 ноября 2018; 62/787649, поданной 2 января 2019; 62/798,842, поданной 30 января 2019; и 62/849,747, поданной 17 мая 2019; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме во всех смыслах.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В данном документе раскрыта самоподдерживающая растворимая пленка, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль. Пленку вводят перорально для лечения различных состояний, в частности агитации, путем трансмукозальной доставки активного агента. Пленку готовят в виде лекарственного средства для получения быстрого начала действия без существенной седации, обычно связанной с введением дексмететомидина.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] На 17 декабря 1999 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США утвердило препарат дексмететомидина, PRECEDEX<sup>®</sup>, составленный в виде внутривенного раствора для непрерывной инфузии, и определило его назначение в качестве седативного агента для первоначально интубированных пациентов и пациентов, находящихся на механической вентиляции, во время лечения в условиях интенсивной терапии. PRECEDEX<sup>®</sup> был позже одобрен в качестве седативного агента для неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и других процедур.

[0004] В дополнение к его применению в качестве седативного, дексмететомидин также обладает анальгетическими и противоажитационными свойствами. Тем не менее, на сегодняшний день было не возможности разработать состав, содержащий дексмететомидин, для применения в качестве противоажитационного агента. Например, PRECEDEX<sup>®</sup> не является подходящим противоажитационным агентом по

следующим причинам: он может в настоящее время вводиться только в помещенным в медицинское учреждение пациентам; сложной является возможность титровать дозу до подходящей для конкретного пациента; самостоятельное введение, как правило, является непрактичным, поскольку PRECEDEX<sup>®</sup> вводят в виде инъекции; и его выраженные седативные свойства могут быть нежелательными во многих обстоятельствах при лечении беспокойных пациентов.

[0005] Продолжает оставаться неудовлетворенная потребность в не вызывающих привыкание противоажитационных лекарственных средствах. Лекарство на основе дексмедетомидина, которое можно вводить самостоятельно, например перорально, для получения быстрого облегчения при ажитации без значительной седации будет очень ценным дополнением к вариантам лечения ажитации. Однако введение перорально дексмедетомидина для обеспечения быстрого облегчения при ажитации является сложной задачей. Например, для сублингвальных таблеток свойственно то, что их проглатывают перед полным растворением и трансмукозальной доставкой, что приводит к расходу активного вещества из-за метаболизма первого прохождения через печень. В результате, при применении сублингвальных таблеток могут не достигать терапевтических уровней дексмедетомидина в плазме крови. Пероральные спреи, в частности для сублингвальной доставки, также имеют недостатки, такие как неточность дозы, проглатывание лекарственного средства, необходимость частого дозирования, несоблюдение пациентом схемы лечения и стоимость готовых препаратов. Кроме того, было обнаружено, что существенные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы происходят у людей, получавших дексмедетомидина гидрохлорид при введении в качестве сублингвального спрея (см. международную публикацию патентной заявки № WO 2010/132882). В WO 2010/132882 указано, что когда дексмедетомидина гидрохлорид вводили сублингвально или вводили в/в, значительное количество субъектов испытывали гипотензию после введения вместе с нежелательным высоким уровнем седации. Гипотензия наблюдали при сублингвальной дозе 100 микрограмм дексмедетомидина и, в меньшей степени, — при дозе 50 микрограмм. Эти и другие ограничения, установленные для существующих составов дексмедетомидина, приостановили разработку перорального состава дексмедетомидина для лечения ажитации. Однако авторы данной заявки в настоящее время неожиданно обнаружили новый пероральный пленочный состав, который можно вводить для лечения ажитации без вышеупомянутых ограничений.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В данном описании предлагается самоподдерживающаяся растворяющаяся пленка, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, один или более водорастворимых полимеров, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых носителей, пленка составлена для высвобождения дексмететомидина, обеспечивая абсорбцию дексмететомидина через слизистую оболочку для обеспечения эффективного противожитационного облегчения для пациентов в течение минут без сопутствующей значительной седации.

[0007] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая пленочная композиция, подходящая для сублингвального введения, содержащая или состоящая по существу из терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, полимерного компонента, состоящего из одного или более водорастворимых полимеров; и, необязательно, одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0008] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложены пленочные составы, содержащие подложку из пленки на основе полимера (например, пленку из полимерной матрицы без лекарственного средства), содержащей на поверхности подложки дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль. Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут традиционным образом наноситься на поверхность пленочной подложки, как часть композиции, также содержащей жидкий носитель, и необязательно полимерный компонент и/или один или более дополнительных фармацевтически приемлемых носителей (далее называемых «дексмететомидиновой композицией»).

[0009] Дексмететомидиновая композиция, в одном аспекте этого изобретения, могут наносить на пленочную подложку в виде единственной капли или нескольких капель в одном или более конкретных местах подложки или, альтернативно, посредством дискретного размещения (например, микроразмещения) дексмететомидиновой композиции в отдельных местах на обычной пленке плацебо.

[0010] В другом варианте осуществления в данном изобретении предложены пленочные составы, содержащие подложку из пленки на основе полимера (например, пленку из полимерной матрицы без лекарственного средства), на поверхности которой

через трафарет нанесена дексмететомидиновая композиция на одно или более дискретных мест.

**[0011]** В другом аспекте дексмететомидиновая композиция может присутствовать на поверхности пленочной подложки после сушки в виде одной или более дискретных линий. Линию(-и) могут наносить с использованием либо способа прямого размещения или трафаретного нанесения.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления подложка формируется в виде непрерывного полотна пленки, которое может разрезать на меньшие отдельные пленки после размещения отдельных единиц дексмететомидиновой композиции и сушки.

**[0013]** Одним преимуществом таких пленок является способность размещать высокую концентрацию дексмететомидина на поверхности подложки «плацебо» для быстрой трансмукозальной доставки дексмететомидина. Другим преимуществом является то, что использование индивидуально сформированных доз ограничивает вариации количества активного ингредиента между дозированными единицами. В частности, в случае когда на поверхность пленочной подложки трафаретным способом наносится дексмететомидиновая композиция, преимущества включают способность легкое исполнение дексмететомидиновой композиции соответствующей толщины на поверхности пленки. Еще одно преимущество способа размещения включает в себя способность включать комбинацию дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных активных веществ в одну единичную дозу, даже если активные ингредиенты в противном случае не будут несовместимы друг с другом, посредством отдельного размещения этих активных ингредиентов в отдельных местах на подложке. Еще одним преимуществом является предотвращение производственных потерь, связанных с традиционными процессами производства растворяющихся пленок. Поскольку составы, используемые для создания пленки, обычно содержат относительно дорогостоящие фармацевтические препараты, эти производственные потери представляют значительную стоимость.

**[0014]** В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложены пленочные составы, содержащие дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, расположенные внутри полимерной матрицы, например в которой

дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль по существу равномерно распределены по всей пленке.

**[0015]** В данном изобретении также предложены способы получения пленок согласно настоящему изобретению. В одном способе получают пленку, в которой наносят дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, по существу равномерно распределенные) в полимерной пленке. В другом способе получают пленку, в которой дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки из пленки на основе полимера.

**[0016]** В данном документе также описаны, в качестве вариантов осуществления изобретения, растворы или суспензии, содержащие дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, подходящую для размещения на поверхности подложки из пленки на основе полимера (т. е. «дексмететомидиновые композиции»).

**[0017]** В изобретении также предложены способы лечения ажитации у человека путем введения пленок, раскрытых в данном документе. Различные состояния, требующие противоажитационной терапии, можно лечить сублингвальным введением пленки, раскрытой в данном документе, включая ажитацию, связанную с нейродегенеративными и нейропсихиатрическими заболеваниями, в частности у не помещенных в больницу пациентов. Лечение обеспечивает эффективную непринудительную противоажитационную терапию с адекватным профилем безопасности и благоприятной переносимостью, таким образом уменьшая риск возникновения высокого артериального давления / угнетения дыхания.

**[0018]** Введение пленочной композиции настоящего изобретения пациенту, страдающему от ажитации, по существу снижает риск принуждения и травмирования пациента и других людей путем предотвращения ухудшения и/или ограничения продолжительности и тяжести вспышек ажитации. Пленочные композиции настоящего изобретения особенно пригодны при контроле случаев острой ажитации. Их также можно безопасно вводить либо в клиническом учреждении, либо вне клинического учреждения.

**[0019]** Эти и другие признаки, преимущества и объекты различных вариантов осуществления будут лучше поняты со ссылкой на следующее описание данного изобретения.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0020] На ФИГ. 1 показан вид в поперечном разрезе (боковой) и вид поверхности (сверху) типовой монолитной пленки с содержащей лекарственное средство матрицей, раскрытой в данном документе.

[0021] На ФИГ. 2 показан вид в поперечном разрезе (боковой) и вид поверхности (сверху) типовой пленки с микроразмещенной матрицей, раскрытой в данном документе.

[0022] На ФИГ. 3 сравнивает диффузию пленочных составов дексмететомидина, описанных в данном документе (представленных составами от 1 до 7 и составом 11 из примера 1 далее по тексту) через мембрану культуры клеток ротовой полости по сравнению с диффузией PRECEDEX<sup>®</sup>.

[0023] На ФИГ. 4 показана среднее значение логарифма концентрации дексмететомидина в плазме в зависимости от времени для уровней доз 10, 20 и 40 мкг дексмететомидина для сублингвальной пленки (полулогарифмическая шкала). Планки погрешностей представляют 1 стандартное отклонение.

[0024] На ФИГ. 5А изображены индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10 мкг) в полулогарифмической шкале. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

[0025] На ФИГ. 5В изображены индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (20 мкг) в полулогарифмической шкале. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

[0026] На ФИГ. 5С изображены индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (40 мкг) в полулогарифмической шкале. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

[0027] На ФИГ. 6 изображено среднее значение VAS/S по сравнению с номинальным временем после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40

мкг) и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0028]** На ФИГ. 7 изображено систолическое АД в стоячем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40 мкг) и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0029]** На ФИГ. 8 изображено систолическое АД в лежачем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40 мкг) и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0030]** На ФИГ. 9 изображено диастолическое АД в стоячем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0031]** На ФИГ. 10 изображено диастолическое АД в лежачем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0032]** На ФИГ. 11 изображена частота пульса в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Дексмететомидиновая сублингвальная пленка приведена примере 1, состав 12.

**[0033]** На ФИГ. 12 изображен процент пациентов с шизофренией, достигших RASS -1 в группе лечения (группе, получавшей в/в лечение дексмететомидина гидрохлоридом) по сравнению с группой плацебо.

**[0034]** На ФИГ. 13 изображено снижение показателя PЕС со временем у пациентов с шизофренией в группе лечения (группе, получавшей в/в лечение дексмететомидина гидрохлоридом) по сравнению с группой плацебо.

[0035] На ФИГ. 14 изображены максимальные дозы в/в дексметомидина гидрохлорида, получаемые пациентами с шизофренией для лечения агитации.

[0036] На ФИГ. 15 изображена общая внутривенная доза дексметомидина гидрохлорида, полученная пациентами с шизофренией для лечения агитации.

[0037] На ФИГ. 16 изображена средняя концентрация в плазме (пг/мл) в зависимости от фактического времени у пациентов с шизофренией, получавших лечение дексметомидина гидрохлоридом.

[0038] На ФИГ. 17 изображена средняя концентрация ( $\pm$  CO) дексметомидина в плазме от времени, отсортированная по уровню дозы (линейная шкала).

[0039] На ФИГ. 18 изображена средняя концентрация ( $\pm$  CO) дексметомидина в плазме от времени, отсортированная по уровню дозы (полулогарифмическая шкала).

[0040] На ФИГ. 19 показано среднее изменение ( $\pm$  CO) показателя PЕС по сравнению с исходным значением у пациентов с шизофренией, получавших лечение дексметомидина гидрохлоридом (120 мкг) по сравнению с объединенной группой плацебо.

[0041] На ФИГ. 20 показано среднее процентное изменение ( $\pm$  CO) показателя PЕС по сравнению с исходным значением у пациентов с шизофренией, получавших лечение дексметомидина гидрохлоридом (120 мкг), по сравнению с объединенной группой плацебо.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### СОКРАЩЕНИЯ

AD: болезнь Альцгеймера;

ППК: площадь под кривой;

ППК<sub>посл.</sub>: площадь под кривой, рассчитанная до последнего наблюдаемого момента времени;

C<sub>max</sub>: максимальная концентрация в плазме;

КТ: компьютерная томография;

DPBS: фосфатно-солевой буфер Дульбекко;

DLB: деменция с тельцами Леви;

FTD: лобно-височное заболевание;

НРС: гидроксипропилцеллюлоза;

IPD: стационарные отделения;

ММ: молекулярная масса;

СВУ<sub>посл.</sub>: среднее время удержания, рассчитанное до последнего наблюдаемого момента времени;

МРТ: магнитно-резонансная томография;

мм: миллиметр;

OPD: амбулаторные отделения;

PANSS: шкала определения положительных и отрицательных синдромов

PEC: компонент возбуждения по PANSS

PEO: полиэтиленгликоль;

PD: болезнь Паркинсона;

PTSD: посттравматическое стрессовое расстройство

RASS: шкала ажитации-седации Ричмонда

TEER: транс-эпителиальное электрическое сопротивление;

T<sub>max</sub>: время достижения максимальной концентрации в плазме;

% масс.: массовое процентное содержание

**ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

[0042] Следует понимать, что термин «пленка» в данном документе включает в себя тонкие пленки, листы и пластинки, в любой форме, включая прямоугольную, квадратную или другую желаемую форму. Пленка может иметь любую необходимую толщину и размер, таким образом, что она может быть удобно сублингвально размещена у пациента. Например, пленка может представлять собой относительно тонкую пленку, имеющую толщину от около 20 микрон до около 200 микрон, или может быть несколько более толстой пленкой, имеющей толщину от около 20 микрон до около 1000 микрон. В определенных вариантах осуществления изобретения пленка может представлять собой еще более толстую пленку, например, имеющую толщину более чем около 30 миллиметров.

[0043] Используемая в данном документе фраза «водорастворимый полимер» относится к (i) полимеру, который по меньшей мере частично растворим в воде, и желательно полностью или преимущественно растворим в воде, и/или (ii) полимер, который поглощает воду. Полимеры, которые поглощают воду, упоминаются в данном документе как водонабухающие полимеры. Подходящие полимеры включают полимеры, которые являются водорастворимыми при комнатной температуре и других температурах, таких как температуры, превышающие комнатную температуру. Кроме того, подходящие полимеры включают полимеры, которые являются водорастворимыми при давлениях менее атмосферного давления. Желательно, водонабухающие полимеры имеют поглощение воды по меньшей мере 20 процентов по массе, например поглощение воды 25 или более процентов. В одном варианте осуществления пленочные составы содержат один или более водорастворимых полимеров, которые способствуют растворению пленки при контакте с жидкостями полости рта.

[0044] Термины «состав» и «композиция» используются взаимозаменяемо, за исключением тех случаев, когда явно подразумевается, что они имеют разные значения.

[0045] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармакологически инертному веществу, которое может использоваться в качестве носителя. Используемый в данном документе выражение «носитель» и «вспомогательные вещества» используются взаимозаменяемо, за исключением тех случаев, когда явно подразумеваются разные значения.

[0046] Используемый в данном документе термин «монолитный» в контексте пленочной композиции относится к однослойной полимерной пленке в виде пленочной матрицы «плацебо» или содержащей лекарственное средство пленочной матрицы. В некоторых аспектах монолитная пленка используется при приготовлении пленочной композиции с микроразмещенной матрицей лекарственного средства в качестве промежуточного продукта пленки с матрицей без лекарственного средства.

[0047] Используемый в данном документе термин «дозированная форма» относится к пленочной композиции в части, которая доставляет одну дозу, при однократном введении субъекту.

[0048] Термин «самоподдерживающаяся» означает что пленки в данном документе поддерживают структурную целостность при обращении с ними без необходимости в защитном слое. Предполагается наличие некоторой гибкости пленки, и она может быть желательной.

[0049] Термин «растворяющаяся» означает что пленки в данном документе, легко распадаются, например, по меньшей мере в течение около 20 минут после применения на слизистой оболочке полости рта. Распадение достигается с помощью слюны и/или других водных сред на поверхности слизистой оболочки.

[0050] Термин «без существенной седации» и тому подобное означает, что пациент испытывает уровень седации, не превышающий уровень 3 по шкале седации Рамсея. Уровень 3 означает, что пациент успокоен, но отвечает на команды. В некоторых аспектах дексмететомидин может дозироваться для достижения оценки -1 (легкая седация) по шкале агитации-седации Ричмонда (RASS).

[0051] Используемый в данном документе термин «около» означает плюс или минус 10% от указанного числового значения.

[0052] Используемая в данном документе фраза «расположенный в полимерной матрице» означает, что дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль включена непосредственно в раствор полимера перед образованием пленочной композиции с твердой полимерной матрицей.

[0053] Используемая в данном документе фраза «размещенный на поверхности полимерной матрицы» означает, что дексмететомидин или его фармацевтически

приемлемая соль составлены в виде жидкой композиции, отдельно от приготовления твердой полимерной матрицы, и она размещена на твердом полимере, например в виде одного или более микроразмещений, где она высыхает. Высушенный препарат иногда упоминается в данном документе как «пленка с микроразмещенной матрицей». Лекарственный жидкий состав может находиться в любой форме, включая такую как раствор, эмульсия, суспензия или дисперсия.

## ПЛЕНОЧНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

**[0054]** Настоящее изобретение относится к фармацевтическим пленочным композициям, содержащим или состоящим по существу из дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве активного агента, полимерного компонента и необязательно одного или более фармацевтически приемлемых носителей. Описанные пленочные композиции имеют желательные функциональные атрибуты для сублингвального введения. В частности, время распада пленочных композиций таково, что оромукозальная доставка дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли является эффективной для быстрого лечения агитации у субъекта. Например, пленочные композиции могут традиционным образом распадаться полностью сублингвально в течение от около 15 секунд до около 180 секунд, например от около 30 секунд до около 180 секунд, включая около 120 секунд. Время распада в течение приблизительно этого интервала времени способствует оптимальной сублингвальной доставке лекарственного средства и оптимальному началу действия лекарственного средства.

Активный агент

**[0055]** Дексмететомидин имеет название ИЮПАК (+) 4-(S)-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1H-имидазол. Поскольку моногидрохлоридная соль преимущественно используется в качестве препарата для седации пациентов во время лечения в условиях интенсивной терапии или для седации пациентов до и/или во время хирургических и других процедур. Такое лекарственное средство в настоящее время продается под зарегистрированным торговым названием «PRECEDEX».

**[0056]** Фармацевтически приемлемые соли дексмететомидина, которые можно использовать в пленочных композициях, раскрытых в данном документе, включают в основном любую подходящую соль, которая была или может быть одобрена FDA США

или другим подходящим иностранным или местным агентством для введения человеку. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, гидросерная и йодистоводородная кислота. Другие примеры включают соли, полученные из нетоксичных органических кислот, включая уксусную, пропионовую, изомасляную, малеиновую, малоновую, бензойную, янтарную, субериновую, фумаровую, молочную, миндальную, фталеиновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, лимонную, винную и метансульфоновую кислоты, или комбинации солей этих кислот. Примеры солей включают дексмететомидина гидрохлорид, дексмететомидина гидробромид, дексмететомидина сульфат, дексмететомидина сульфонат, дексмететомидина фосфат, дексмететомидина нитрат, дексмететомидина формиат, дексмететомидина цитрат, дексмететомидина тартрат, дексмететомидина малат, дексмететомидина бензоат, дексмететомидина салицилат, дексмететомидина аскорбат или тому подобные. В других вариантах осуществления в пленочную композицию могут быть включены дейтерированные формы дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0057]** Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут традиционно содержать от около 0,01% до около 50%, например от около 0,05% до около 30%, например, от около 0,05% до около 20%, например от около 0,05% до около 3% масс./масс. (масс./масс.) в пересчете на общую массу пленочной композиции по сухой массе. Однако следует понимать, что когда пленочная композиция представляет собой пленку с микроразмещенной матрицей, масс./масс. % дексмететомидина или фармацевтически приемлемой соли может варьировать от вышеупомянутых процентов в зависимости от общих размеров (и, следовательно, общей массы) каждой единичной дозы пленки.

**[0058]** В одном аспекте дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут присутствовать в количестве от около 0,05 мкг до около 3 мкг на каждые 100 мкг общей массы единичной дозы пленочной композиции.

**[0059]** Пленочные составы, описанные в данном документе, содержат дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль либо (i) расположенные

внутри полимерной матрицы, либо (ii) размещенные на поверхности полимерной матрицы, например на поверхности пленки «плацебо».

**[0060]** Кроме того, дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в виде части пленочной композиции в маскирующей вкус форме. В этом варианте осуществления частицы лекарственного вещества могут быть покрыты оболочкой или гранулированы вкусообразующим агентом, например полимером, маслом или воском.

#### Полимерный компонент

**[0061]** Полимерный компонент состоит из одного или более водорастворимых полимеров. Полимерный компонент присутствует в пленочной композиции в достаточном количестве для обеспечения распада в последствии образованной пленочной матрицы на слизистой оболочке полости рта в пределах подходящего интервала времени, например обеспечивая возможность пленочной матрице полностью распадаться через около от 15 секунд до около 180 секунд, например от около 30 секунд до около 180 секунд, включая около 120 секунд. Настоящее изобретение относится к пленочным композициям, содержащим по меньшей мере один водорастворимый полимер, который дает пленки с достаточной прочностью пленки (т.е. самоподдерживающиеся) и с быстрыми профилями распада. В одном аспекте настоящего изобретения полимерный компонент состоит из одного водорастворимого полимера. В другом аспекте полимерный компонент состоит из двух или более водорастворимых полимеров, включая два или более одинаковых водорастворимых полимеров, имеющих разные молекулярные массы.

**[0062]** Когда они присутствуют в одной или более каплях дексмететомидиновой композиции, которая размещена на поверхности полимерной подложки, полимерный компонент может, например, состоять из водорастворимого полимера гидроксипропилцеллюлозы, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, как описано в данном документе далее в определении «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер». Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих различные молекулярные массы. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут традиционно находиться в диапазоне

от (i) менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), (ii) от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и (iii) от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон. Две или более гидроксипропилцеллюлоз могут смешивать в любом подходящем соотношении для достижения желаемой вязкости, определяемой капельным методом. Вязкость раствора или суспензии композиции дексмететомидина могут измерять с использованием вискозиметра Брукфильда с адаптером для небольших образцов при температура 25°C, и она может находиться в диапазоне от около 5 сП до около 3700 сП. Например, вязкость может находиться в диапазоне от около 5 сП до около 500 сП, от около 6 сП до около 200 сП, от около 6 сП до около 100 сП или от около 6 сП до около 50 сП. В одном аспекте настоящего изобретения вязкость раствора или суспензии композиции дексмететомидина составляет от около 6 сП до около 20 сП при 25 °C и скорость сдвига около 7 (1/с).

**[0063]** Когда он присутствует в монолитной (т. е., плацебо или содержащей лекарственное средство) пленке, полимерный компонент может, например, состоять из одного водорастворимого полимера или двух различных водорастворимых полимеров. Когда присутствуют два различных водорастворимых полимера, один из водорастворимых полимеров может включать в себя тот же полимер, но присутствующий в полимерном компоненте в виде комбинации различных молекулярных масс. Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих разные молекулярные массы, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, как описано в данном документе ниже, в соответствии с определением «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер», такой как полиэтиленоксид. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут традиционно варьировать от (i) около 5000 дальтон до около 49000 дальтон, (ii) от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и (iii) от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон (например, от около 300 000 дальтон до около 450 000 дальтон). Две или более гидроксипропилцеллюлоз (например, гидроксипропилцеллюлозы с низкой и высокой молекулярной массой) могут быть смешаны в любом подходящем соотношении для достижения желаемых свойств пленки.

[0064] Когда он присутствует в композиции с монолитной (т. е., плацебо или содержащей лекарственное средство) пленкой или матрицей с микроразмещенной пленкой, полимерный компонент может традиционно состоять из одного или более водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и/или от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон, и/или от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон (например, от около 300 000 дальтон до около 450 000 дальтон). Когда также присутствует структурно отличный водорастворимый полимер, он обычно может иметь более высокую молекулярную массу, например молекулярную массу, превышающую около 500 000 дальтон.

[0065] В связанном аспекте изобретение относится к фармацевтическим пленочным композициям, содержащим: (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль; (ii) полимерный компонент, состоящий из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и один или более вторых водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и необязательно (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0066] В другом связанном аспекте изобретение относится к фармацевтическим пленочным композициям, состоящим по существу из: (i) дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) полимерного компонента, состоящего из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и одного или более вторых водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и необязательно (iii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0067] В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтическим пленочным композициям, состоящим из: (i) дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) полимерного компонента, состоящего из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и одного или более вторых водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем

около 60 000 дальтон; и необязательно (iii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0068]** Примеры одного или более первых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющего различные молекулярные массы.

**[0069]** Примеры одного или более вторых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющего разные молекулярные массы. Полиэтиленоксид (PEO) также может присутствовать по данному документу как второй водорастворимый полимер, или он может быть описан отдельно ниже в фармацевтических пленочных композициях в качестве примера фармацевтически приемлемого носителя или, более конкретно, в виде мукоадгезивного агента.

**[0070]** В одном варианте осуществления массовое соотношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному(-ым) второму(-ым) водорастворимому(-ым) полимеру(-ам) (включая PEO, при наличии его в пленке) во всей пленочной композиции составляет от около 2:1 до около 1:50, например от около 1:1 до около 1:40, включая около 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:37, 1:38, 1:39, 1:40.

**[0071]** В дополнительном варианте осуществления массовое соотношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному(-ым) второму(-ым) водорастворимому(-ым) полимеру(-ам) (включая PEO, при его наличии в пленке) во всей пленочной композиции составляет от около 1:10 до около 1:30, от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20. В определенных аспектах соотношение от около 1:15 до около 1:20 обеспечивает благоприятные функциональные эффекты.

**[0072]** Примеры других водорастворимых полимеров, которые могут быть включены в пленку с первым водорастворимым полимером/вторым водорастворимым полимером или заменять такой(-ие) полимер(-ы), включают повидон (поливинилпирролидон),

коповидон (сополимеры N-винил-2-пирролидона и винилацетат), поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиакриловую кислоту, метилметакрилатные сополимеры, карбоксивиниловые сополимеры, полидекстрозу, пуллулан, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия, хитозан, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, гуммиарабик, арабийскую камедь, крахмал, каррагенан, желатин и их смеси.

**[0073]** Водорастворимый полимерный компонент, включая водорастворимые полимерные носители, когда они могут традиционно содержать от около 40% до около 99,8%, от около 50% до около 99,7%, от около 60% до около 99,6% пленочной композиции в пересчете на сухую массу пленки по сухой массе.

**[0074]** В одном аспекте полимерный компонент для пленочной композиции содержит первый водорастворимый полимер, присутствующий в количестве от около 2% до около 15% в пересчете на сухую массу полимерного компонента (например, от около 3% до около 8% масс./масс. от общей массы пленки). Этот водорастворимый полимер может традиционно иметь молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон. Примеры таких подходящих водорастворимых полимеров включают те, которые выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

**[0075]** В дополнительном аспекте гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой может присутствовать в пленке в количестве от около 3% до около 8% масс./масс. от общей массы пленки.

**[0076]** В дополнительном аспекте один или более вторых водорастворимых полимеров (включая водорастворимые полимерные носители, такие как полиэтиленоксид), могут, например, присутствовать в количестве от около 50 до около 98 массовых процентов на основе сухой массы полимерного компонента. Каждый из одного или более вторых водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу более 60 000 дальтон; например, от около 90 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон, особенно когда полимер выбран из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0077] В одном аспекте один или более вторых водорастворимых полимеров могут вместе присутствовать в пленке в количестве от около 25% до около 40% масс./масс. от общей массы пленки, когда один или более вторых водорастворимых полимеров каждый имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон и/или от около 2000 00 дальтон до около 500 000 дальтон, и полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0078] В другом аспекте полиэтиленоксид может присутствовать в пленке в количестве от около 50% до около 60% масс./масс. от общей массы пленки.

[0079] В одном варианте осуществления полимерный компонент для пленочной композиции состоит из низкомолекулярного водорастворимого полимера (например, имеющего молекулярную массу менее 60 000 дальтон) и одного или более высокомолекулярных полимеров (например, имеющих молекулярную массу более 60 000, до около 1 500 000 дальтон, когда полиэтиленоксид включен в полимерную смесь, или до около 500 000 дальтон, когда полиэтиленоксид не включен в полимерную смесь). Эта полимерная комбинация, особенно когда полимеры представляют собой комбинацию гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленоксида, сообщают определенные преимущества в отношении прочности на растяжение и фармакокинетических параметров пленочной композиции.

[0080] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена тонкопленочная композиция, содержащая, например, состоящая по существу из:

- (i) терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) полимерного компонента, состоящего из одного или более водорастворимых полимеров; и
- (iii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0081] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена тонкопленочная композиция, содержащая, например, состоящая по существу из:

- (i) терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) полимерного компонента, состоящего из: (a) одного или более первых водорастворимых полимеров (например, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей), имеющих молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, например в количестве от около 2 до около 15 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; и (b) одного или более вторых водорастворимых полимеров (например, полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей), имеющих молекулярную массу более чем 60 000 дальтон, например более 100 000 дальтон, например в количестве от около 50 до около 98 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; и
- (iii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0082]** Молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы, когда она присутствует в пленке настоящего изобретения, может варьировать, и это вещество может присутствовать как в виде низкомолекулярного водорастворимого полимера, так и в виде одного или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекулярная масса может составлять менее чем около 60 000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон). В других вариантах осуществления изобретения молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон. В еще других вариантах осуществления изобретения молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.

**[0083]** Гидроксипропилцеллюлоза, когда часть пленочной композиции содержит полиэтиленоксид, может традиционно присутствовать в диапазоне от около 10% до около 90% в пересчете на сухую массу полимерного компонента, например от около 20% до около 80% по массе в пересчете на сухую массу полимерного компонента, например от около 20% до около 50% по массе в пересчете на сухую массу

полимерного компонента, например от около 25% до около 45% по массе в пересчете на сухую массу полимерного компонента.

**[0084]** Молекулярная масса полиэтиленоксида, когда он присутствует в пленке настоящего изобретения, также может варьировать. В некоторых вариантах осуществления изобретения можно использовать водорастворимый высокомолекулярный полиэтиленоксид, например, для увеличения мукоадгезивности пленки. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон, включая около 100 000, 200 000, 300 000, 600 000, 900 000 или 1 000 000 дальтон. В некоторых вариантах осуществления изобретения может быть желательно использовать в полимерном компоненте комбинацию полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу от около 600 000 дальтон до около 900 000 дальтон, с полиэтиленоксидом, имеющим молекулярную массу около 100 000 дальтон до около 300 000 дальтон.

**[0085]** Полиэтиленоксид, когда составляет часть пленочной композиции, может традиционно присутствовать в диапазоне от около 30% до около 90% масс. в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента, например от около 40% до около 85% по массе в пересчете на сухую массу полимерного компонента, например от около 55% до около 80% по массе в пересчете на сухую массу полимерного компонента.

**[0086]** Такие пленочные композиции могут содержать лекарственное средство, диспергированное в пленке или микроразмещенное на поверхности пленки. При микроразмещении на поверхности пленки «плацебо», лекарственное средство может быть традиционно добавлено как часть дексмететомидиновой композиции в виде одной или более капель в жидком носителе, таком как растворитель (например, спирт, такой как этанол), необязательно вместе с одним или более (например, двумя) водорастворимыми полимерами и/или фармацевтически приемлемыми носителями. Подходящие водорастворимые полимеры включают (1) низкомолекулярный водорастворимый полимер, например низкомолекулярный водорастворимый полимер с молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон (например, молекулярной массой от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон), и необязательно (2) один или более (например один или два) высокомолекулярных водорастворимых полимеров, например высокомолекулярный водорастворимый полимер с молекулярной массой более чем около 60 000 дальтон (например, молекулярной массой от около 60 000 дальтон до

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

**[0087]** В одном аспекте дексмететомидиновая композиция содержит дексмететомидина гидрохлорид, низкомолекулярный полимер, который представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, и один или два высокомолекулярных полимера, каждый из которых представляет собой гидроксипропилцеллюлозу в растворителе этаноле.

**[0088]** В одном аспекте дексмететомидиновая композиция содержит гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), и одну или обе из гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000) и гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000).

**[0089]** В одном аспекте дексмететомидиновая композиция содержит только две гидроксипропилцеллюлозы, а именно гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000) и гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000).

**[0090]** В других аспектах дексмететомидиновая композиция может быть добавлена в виде одной или более капель в растворе на основе этанола, необязательно содержащего нейтрализующий рН агент, такой как гидроксид натрия.

**[0091]** Вязкость раствора/суспензии размещения может находиться в диапазоне от около 6 сП до около 3700 сП, измеренном при 25 °C с использованием вискозиметра Брукфильда с адаптером для небольших образцов. В качестве примера, вязкость может находиться в диапазоне от около 5 сП до около 500 сП, от около 6 сП до около 200 сП, от около 6 сП до около 100 сП или от около 6 сП до около 50 сП. В одном аспекте настоящего изобретения вязкость дексмететомидиновой композиции составляет от около 6 сП до около 20 сП при 25 °C и скорость сдвига около 7 (1/с). Композиция для

размещения может находиться в любой форме, включая такую как раствор, эмульсия, суспензия или дисперсия.

**[0092]** После сушки для удаления растворителя пленка содержит пленочную подложку (например, плацебо) с дексмететомидиновой композицией, как описано ранее, но без размещенного растворителя (например, микроразмещенного) на поверхности пленочной подложки. Высушенная композиция может охватывать всю поверхность пленочной подложки или только часть поверхности пленочной подложки. В одном аспекте композиция представлена в виде одной или более дискретных капель, содержащих лекарственное средство, на поверхности пленочной подложки. Альтернативно, для достижения одного или более определенных и дискретных областей содержащей лекарственное средство композиции на поверхности пленочной подложки может использоваться трафаретное нанесение.

**[0093]** В одном аспекте в данном изобретении предложен препарат из сухой пленки, содержащее пленочную подложку с одной или более дискретными каплями, содержащими лекарственное средство, на поверхности пленочной подложки, причем каждая такая капля, содержащая лекарственное средство, содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль и гидроксипропилцеллюлозу двух молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), доступную в виде НРС-SSL, и гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), реализуемую под торговым названием Klucel<sup>TM</sup> типа JF NF, и причем пленочная подложка содержит гидроксипропилцеллюлозу трех молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000) и гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), реализуемых под торговым названием Klucel<sup>TM</sup> типа GF NF. В одном аспекте пленочная подложка также содержит полиэтиленоксид (ММ 600 000), доступный под названием Sentry Polyox WSR 205 LEO NF.

**[0094]** В одном аспекте пленка содержит композицию для размещения (также называемую в данном документе «дексмететомидиновая композиция»), содержащую: (i) дексмететомидина гидрохлорид, присутствующий в количестве от около 9% до около 50% масс./масс. композиции для размещения, например от около 15% до около 25% масс./масс. композиции для размещения; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ40 000), присутствующую в количестве от около 5% до около 85% масс. композиции для размещения; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ140 000),

присутствующую в количестве от около 5% до 85% масс./масс. композиции для размещения; и (iv) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 0% до около 65% масс./масс. композиции для размещения. Пленка также содержит полимерную матрицу, причем полимерная матрица содержит: (i) гидроксипропилцеллюлозу (ММ40 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс./масс. полимерной матрицы; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ140 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс. полимерной матрицы; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ370 000), присутствующую в количестве от около 0% до около 30% масс. полимерной матрицы, и (iv) полиэтиленоксид (ММ 600 000), присутствующий в количестве от около 55% до около 75% масс./масс. полимерной матрицы.

**[0095]** В данном изобретении также предложен состав монолитной пленки для сублингвального введения. Пленка содержит композицию для размещения, содержащую: (i) дексмететомидина гидрохлорид, присутствующий в количестве от около 1% до около 50% масс. от всей композиции; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% масс. от всей композиции; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% масс. от всей композиции; (iv) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 10% до около 50% масс. от всей композиции, (v) полиэтиленоксид (ММ 600 000), присутствующий в количестве от около 40% до около 75% масс. от всей композиции, и (vi) необязательно другие фармацевтически приемлемые носители.

**[0096]** В определенных аспектах пленки, раскрытые в данном документе, объединяют несколько типов гидроксипропилцеллюлозы (НРС), чтобы обеспечить пленку с преимущественными свойствами. Например, пленочная композиция может содержать две или три из гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000), гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000) и гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000) в комбинации. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид (ММ 600 000) включен в состав с этими типами НРС, когда составляет часть монолитной пленки.

**[0097]** В некоторых пленочных композициях низкомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза (например, ММ 40 000) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) масс./масс. от общей массы пленки,

высокомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза (например, ММ 140 000) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) масс./масс. от общей массы пленки, высокомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза (например, ММ 370 000) присутствует в количестве от около 20% до около 40% масс./масс. от общей массы пленки, и полиэтиленоксид (например, ММ 600 000) присутствует в количестве от около 40% до около 70% (например, от около 50% до около 60%) масс./масс. от общей массы пленки. В одном аспекте два высокомолекулярных водорастворимых полимера вместе присутствуют в количестве от около 25% до около 40% масс./масс. от общей массы пленки.

**[0098]** Выбор и соотношение водорастворимых полимеров может быть получено для осуществления полного растворения пленочной композиции в жидкости пероральной слизистой оболочки в течение от секунд до минут, например от около 0,25 минут до около 15 минут, таким образом обеспечивая доставку терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта. Например, пленочные композиции могут находиться в сублингвальной области рта до около 15 минут, до около 10 минут или до около 5 минут, включая период времени от около 30 секунд до около 15 минут, от около 1 минуты до около 10 минут или от около 1 минуты до около 5 минут.

**[0099]** Может быть использован стандартный прибор с корзиной или лопатками, описанный в любой фармакопее, для исследования растворения *in vitro*. Выбор среды растворения по существу будет зависеть как от условий погружения, так и наивысшей дозы лекарственного средства. Температура среды растворения должна поддерживаться при  $37 \pm 0,5$  °C и при 50 об./мин (см. Bala et al., в Int J Pharm Investigation, vol. 3(2), pages 67-76).

**[0100]** Раскрытые в данном документе пленки имеют несколько функциональных преимуществ для облегчения быстрого начала действия лекарственного средства. В некоторых аспектах тонкопленочные композиции изобретения имеют время распада (disintegration time, DT) от около 15 секунд до около 180 секунд, от около 15 секунд до около 160 секунд, от около 25 секунд до около 150 секунд, от около 15 секунд до около 140 секунд, от около 15 секунд до около 120 секунд, от около 40 секунд до около 120 секунд, от около 50 секунд до около 120 секунд, например около

120 секунд при сублингвальном применении. Время распадаения в этом интервале времени обеспечивает оптимальное начало действия лекарственного средства.

**[0101]** В других определенных аспектах тонкопленочные композиции настоящего изобретения имеют свойства мукоадгезии, которые обеспечивают практические преимущества для локализации пленки в сублингвальное место и уменьшения или предотвращения, эффективного удаления до растворения. Данное качество обеспечивает исключительное преимущество в клинических условиях у возбужденного субъекта. Таким образом, в некоторых аспектах тонкопленочные композиции имеют силу мукоадгезии (силу мукоадгезии или сдвигающую силу) около 50 г или выше, около 100 г или выше, около 200 г или выше, около 300 г или выше, около 400 г или выше, около 500 г или выше, около 600 г или выше, около 700 г или выше, около 800 г или выше, около 900 г или выше, около 1000 г или выше. В определенных аспектах сила мукоадгезии находится в диапазоне от около 300 г до около 4000 г, от около 500 г до около 3000 г или от около 1000 г до около 2000 г.

**[0102]** Доставке лекарственного средства также способствует прочность на разрыв. Некоторые тонкопленочные композиции настоящего изобретения имеют прочность на разрыв равную или выше 50 г, 100 г, 200 г, 300 г, 400 г, 500 г, 600 г, 700 г, 800 г, 900 г, 1000 г, 1100 г, 1200 г, 1300 г, 1400 г, 1500 г, 1600 г, 1700 г, 1800 г, 1900 г, 2000 г, 2,500 г, 3000 г, 3500 г, 4000 г, 4,500 г, 5000 г, 5500 г, 6000 г, 6500 г, 7000 г, 7500 г, 8000 г, 8500 г, 9000 г, 9500 г, 10 000 г или 15 000 г. Например, прочность на разрыв может находиться в диапазоне от около 200 г до около 15 000 г, от около 300 г до около 10 000 г или от 400 г до около 5000 г.

#### Фармацевтически приемлемые носители

**[0103]** Пленочные композиции могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, которые включают, но не ограничиваются ими, жидкие носители, ароматизаторы, подсластители, освежающие агенты, антиоксиданты, регулирующие pH агенты, усилители проникновения, мукоадгезивные агенты, пластификаторы, объемобразующие агенты, поверхностно-активные вещества/ неионные солюбилизаторы, стабилизаторы, противопенные агенты, красители или тому подобное. В некоторых вариантах осуществления пленочные

композиции по существу не содержат кислотного буфера или других кислотных агентов.

#### Жидкие носители

**[0104]** Согласно одному аспекту фармацевтически приемлемый носитель содержит жидкий носитель. Жидкий носитель содержит один или более растворителей, применимых при приготовлении полимерной матрицы (содержащей лекарственное средство или плацебо), и композицию для размещения в пленочной композиции. В некоторых вариантах осуществления растворитель может представлять собой воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель может представлять собой полярный органический растворитель, включая, но не ограничиваясь этим, этанол, изопропанол, ацетон, бутанол, бензиловый спирт и их смеси. В некоторых вариантах осуществления растворитель может представлять собой неполярный органический растворитель, такой как метилхлорид, толуол, этилацетат и их смеси. Некоторые растворители представляют собой спирты, особенно этанол, воду и их смеси.

**[0105]** Желательно, чтобы содержание растворителя во влажной полимерной матрице составляло по меньшей мере около 30% по массе от общей массы жидкости всей пленочной композиции перед высушиванием. Последующая высушенная пленка, предпочтительно, содержит менее чем около 10% по массе растворителя, более желательно менее чем около 8% по массе растворителя, даже более желательно менее чем около 6% по массе растворителя и наиболее желательно менее чем около 2% по массе растворителя.

#### Ароматизаторы/подсластители/освежающие агенты

**[0106]** Может быть полезно добавлять подсластитель, ароматизирующий агент, освежающий агент, маскирующий вкус агент или их комбинацию к пленочным композициям для улучшения вкуса пленочной композиции.

**[0107]** Ароматизаторы могут быть выбраны из натуральных и синтетических ароматизирующих жидкостей. Иллюстративный перечень таких агентов включает летучие масла, синтетические ароматизирующие масла, ароматизирующие ароматические вещества, масла, жидкости, природных смол или экстрактов, полученных из растений, листьев, цветов, фруктов, стеблей и их комбинации.

Неограничивающий репрезентативный перечень примеров включает в себя масла мяты, масла какао и цитрусовых, такие как лимон, апельсин, виноград, лайм и грейпфрут, и фруктовые эссенции, включая яблоко, грушу, персик, виноград, клубнику, малину, вишню, сливу, ананас, абрикос, или другие фруктовые ароматизаторы.

**[0108]** Некоторые ароматизаторы или ароматизирующие агенты включают в себя натуральные и искусственные ароматизаторы. Эти ароматизаторы могут быть выбраны из синтетических ароматических масел и ароматизирующих ароматических веществ и/или масел, природных смол и экстрактов, полученных из растений, листьев, цветов, фруктов и т. д., и их комбинаций. Неограничивающие ароматические масла включают в себя: масло мяты кудрявой, коричное масло, масло перечной мяты, гвоздичное масло, лавровое масло, масло тимьяна, масло кедровых листьев, масло мускатного ореха, масло шалфея и масло горького миндаля. Пригодны также искусственные, натуральные или синтетические фруктовые ароматизаторы, такие как ваниль, шоколад, кофе, масла какао и цитрусовых, включая лимон, апельсин, виноград, лайм и грейпфрут, и фруктовые эссенции, включая яблоко, грушу, персик, клубнику, малину, вишню, сливу, ананас, абрикос и т. п. Эти ароматизаторы можно использовать отдельно или в комбинации. Обычно используемые ароматизаторы включают мятные, такие как мяты перечной, искусственную ваниль, производные корицы и различные фруктовые ароматизаторы, независимо от того, используются ли отдельно или в комбинации. Могут также быть использованы ароматизаторы, такие как альдегиды и сложные эфиры, включая циннамилацетат, циннамальдегид, цитраль, диэтилацеталь, дигидрокарвилацетат, эвгенилформиат, п-метиланизол или тому подобное. Дополнительные примеры альдегидных ароматизаторов включают, но не ограничиваются ими, ацетальдегид (яблоко); бензальдегид (вишня, миндаль); циннамальдегид (корица); цитраль, т. е. альфа-цитраль (лимон, лайм); нераль, т. е. бета-цитраль (лимон, лайм); деканаль (апельсин, лимон); этилванилин (ваниль, сливки); гелиотропин, т. е. пиперональ (ваниль, сливки); ванилин (ваниль, сливки); альфа-амилциннамальдегид (пряные фруктовые ароматы); бутиральдегид (сливочное масло, сыр); валеральдегид (сливочное масло, сыр); цитронеллал (модификаторы, многие виды); деканаль (цитрусовые); альдегид С-8 (цитрусовые); альдегид С-9 (цитрусовые); альдегид С-12 (цитрусовые); 2-этилбутиральдегид (плодово-ягодные); гексеналь, т. е. транс-2 (плодово-ягодные); толилальдегид (вишня, миндаль); вератральдегид (ваниль); 12,6-диметил-5-гептеналь, т. е. дынный (дыня); 2-диметилоктаналь (зеленые плоды) и

2-додеценаль (цитрусовые, мандарин); ароматы вишни; винограда и их смеси. В одном варианте осуществления ароматизатор представляет собой ароматизатор масла перечной мяты, доступное в виде масла перечной мяты, NF.

[0109] Количество применяемого ароматизирующего агента, обычно являющегося веществом предпочтения, подвержено таким факторами, как тип ароматизатора, особенностью ароматизатора и желаемой дозы. Количество можно варьировать, чтобы получить результат, желаемый в конечном препарате. Такие вариации находятся в пределах возможностей специалистов в данной области техники без необходимости проведения излишних экспериментов. В общем, в пленках могут использоваться количества для введения ароматизирующих добавок от около 0,1% до около 30% масс.

[0110] Подходящие подсластители включают как природные, так и искусственные подсластители. Неограничивающие примеры подходящих подсластителей включают, например: водорастворимые подслащивающие агенты, такие как моносахариды, дисахариды и полисахариды, такие как ксилоза, рибоза, глюкоза (декстроза), манноза, галактоза, фруктоза (левулоза), сахароза (сахар), кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, мальтоза, инвертный сахар (смесь фруктозы и глюкозы, получаемая из сахарозы), частично гидролизованный крахмал, сухая кукурузная патока и дигидрокальконы; растворимые в воде искусственные подсластители, такие как растворимые соли сахарина, т.е. натриевые или кальциевые соли сахарина, соли цикламата, натриевая, аммониевая или кальциевая соль 3,4-дигидро-6-метил-1,2,3-оксатиазин-4-один-2,2-диоксид, калийная соль 3,4-дигидро-6-метил-1,2,3-оксатиазин-4-один-2,2-диоксид (ацесульфам-К), свободная кислотная форма сахарина и тому подобное; подсластители на основе дипептидов, такие как подсластители, полученные из L-аспарагиновой кислоты, такие как L-аспартил-L-фенилаланин-метиловый сложный эфир (аспартам), L-альфа-аспартил-N-(2,2,4,4-тетраметил-3-тиетанил)-D-аланинамида гидрат, сложные метиловые эфиры L-аспартил-L-фенилглицерина и L-аспартил-L-2,5-дигидрофенилглицина, L-аспартил-2,5-дигидро-L-фенилаланина, L-аспартил-L-(1-циклогексиен)-аланина и тому подобное; водорастворимые подсластители, полученные из природных водорастворимых подсластителей, таких как хлорированные производные обычного сахара (сахарозы), известный, например, как сукралоза, и подсластители на основе белков, таких как из *thaumatococcus daniellii* (таурнатин I и II), природные подсластители высокой интенсивности, такие как Lo Han

Кио, стевия, стевииозиды, монеллин и глицирризин. В одном варианте осуществления подсластитель представляет собой сукралозу.

[0111] Освежающие агенты, также называемые охлаждающими агентами, являются химическими веществами, которые активируют холодовые чувствительные рецепторы, создавая ощущение холода. Освежающие агенты, которые могут добавлять в пленочную композицию, включают в себя ментол, тимол, камфору и эвкалиптол. В одном варианте осуществления освежающий агент представляет собой ментол.

[0112] Ароматизаторы, подсластители и освежающие агенты могут добавлять в традиционных количествах, обычно по отношению к общему количеству от около 0,01% до около 10% по массе пленки в пересчете на сухую массу, например от около 0,1% до около 7% по массе пленки в пересчете на сухую массу, например от около 0,1% до около 5% по массе пленки в пересчете на сухую массу.

[0113] Другие маскирующие вкус агенты включают в себя, например полимеры, масла или воски. В одном варианте осуществления дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль покрывают маскирующим вкусом агентом перед составлением пленочных композиций.

[0114] В некоторых вариантах осуществления, если маскирующий вкус агент используется для покрытия активного ингредиента, он может присутствовать в количестве от около 5% до около 80% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент. В другом варианте осуществления маскирующий вкус агент присутствует в количестве от около 25% до около 35% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент. Точное содержание активного ингредиента в покрытой для маскировки вкуса частицы или гранулы зависит от многих параметров, включая конкретную форму используемого активного ингредиента (т. е. свободного основания или его соли), покрытие и любые ароматизаторы, присутствующие в частице или грануле или в пленкообразующей полимерной матрице.

[0115] Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут подвергать маскировке вкуса, вызванной вышеописанными маскирующими вкусом агентами, с помощью различных методик. Подходящие способы нанесения покрытия включают, но не ограничиваются ими, покрытие в псевдооживленном слое, распылительное покрытие с отверждением, агломерационное или грануляционное покрытие, покрытие путем

захвата, коацервационное покрытие, инфузионное покрытие, центробежное покрытие, ионообменное покрытие или тому подобное.

#### Антиоксиданты

[0116] Пленочные композиции могут преимущественно использовать антиоксидант или поглотитель кислорода для предотвращения или уменьшения окислительной деградации дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли перед использованием. Примеры поглотителей кислорода или антиоксидантов, которые по существу улучшают долгосрочную стабильность пленочной композиции по отношению к окислительной деградации, включают сульфитные соли, такие как сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и аналогичные соли калия и кальция.

[0117] Подходящее количество сульфитной соли (например, сульфита натрия) составляет до около 5%, например от около 0,001% до около 2% по массе пленочной композиции в пересчете на сухую массу.

#### Регулирующие pH агенты/нейтрализующие pH агенты

[0118] Поглощение дексмететомидина или его фармацевтической приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта может увеличиваться в щелочном микроокружении. В качестве примера, этого можно достигать, когда пленочные композиции поддерживают при pH выше 6, от около 6 до около 9 или от около 6,5 до около 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения пленка может содержать щелочное вещество, которое увеличивает pH пленочного препарата. Неограничивающие примеры регулирующих pH/нейтрализующих pH агентов включают бикарбонаты (например, бикарбонат натрия), цитраты (например, цитрат калия), карбонаты (например, карбонат кальция), лактаты (например, лактат натрия), ацетаты (например, ацетат кальция), щелочное буферное вещество (например, глицин), гидроксид натрия, хлорид натрия или тому подобное.

[0119] Щелочное буферное вещество, такое как глицин, является одним из примеров нейтрализующего pH агента.

[0120] Регулирующие pH агенты/нейтрализующие pH агенты могут быть добавлены в пленочную композицию в количествах, эффективных для стабилизации pH в

желаемом диапазоне рН. Подходящее количество регулирующего рН/нейтрализующего рН агента, присутствующего в пленочной композиции, включает, например, до около 10%, например от около 1% до около 5% по массе пленочной композиции в пересчете на сухую массу.

**[0121]** И наоборот, было показано (таблица 24 в примере 2 в данном документе ниже; сравнительный состав 11), что добавление кислотного буфера (например, лактатного буфера) и/или кислотного агента (например, молочной кислоты) в пленочную композицию оказывает негативное влияние на проницаемость/диффузию активного ингредиента через слизистую оболочку полости рта.

Агенты, усиливающие проницаемость

**[0122]** Чтобы дополнительно стимулировать поглощение дексмететомидина или его фармацевтической соли через слизистую оболочку полости рта и уменьшить количество дексмететомидина, которое проникает в желудочно-кишечный тракт, может быть выгодным добавлять в пленочную композицию агент-усилитель проницаемости (т. е. усилитель проницаемости). Некоторые эффективные усилители проникновения, которые способствуют абсорбции дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта, включают спирты. Спиртовой усилитель проникновения в спирте, такой как бутанол, может традиционно добавляться к пленочной композиции в количестве до около 10%, например от около 0,1% до около 5%, например от около 1% до около 3% в пересчете на массу пленочной композиции в виде сухой массы.

Мукоадгезивные агенты

**[0123]** Чтобы стимулировать адгезию пленочной композиции через слизистую оболочку полости рта, может быть выгодным добавлять в пленочный состав мукоадгезивный агент. Примеры мукоадгезивных агентов, которые могут добавлять к пленке, включают в себя, но не ограничиваются ими, альгинат натрия, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гуаровую камедь, полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, камедь карайи, метилцеллюлозу, ретен, трагакант и тому подобное. Один мукоадгезивный агент представляет собой полиэтиленоксид, который обычно могут добавлять к пленочной композиции в количестве от около 20% до около 90%, например

от около 40% до около 70% в пересчете на общую массу пленочной композиции в виде сухой массы. Следует понимать, что водорастворимые мукоадгезивные агенты, которые представляют собой полимеры, такие как полиэтиленоксид, также входят в рамки определения второго водорастворимого полимера, как ранее описано в термине «полимерный компонент».

#### Пластификаторы

**[0124]** Пластификаторы могут преимущественно использовать в пленочных композициях, если необходимо, для соответствующей модификации гибкости пленки для облегчения изготовления и обеспечения возможности пленке легко адаптироваться к форме части полости рта, в которой применяется пленка. Пластификаторы, которые можно эффективно применять в данном документе, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, трибутилцитрат, триэтилцитрат и глицерин. В зависимости от выбранного пленкообразующего полимера(-ов) и других компонентов пленочного состава, подходящее количество пластификатора, включенного в пленочную композицию, обычно может составлять до около 10%, например от около 0,1% до около 5%, например от около 0,5% до около 5% в пересчете на массу пленки в виде сухой массы. Для определенных применений можно использовать полиэтиленгликоли с более высокой молекулярной массой, включая полиэтиленоксид.

#### Объемообразующие агенты

**[0125]** Объемообразующие агенты (т. е. наполнители) могут добавлять по желанию для увеличения размера готового пленочного препарата для облегчения изготовления и производства, или для модификации свойств (например, увеличения или уменьшения времени нахождения или увеличения жесткости) пленочного состава. Подходящие наполнители, которые могут добавлять в пленочную композицию, включают крахмал, соли кальция, такие как карбонат кальция, и сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза, манноза, сорбит, маннит, галактит, сукралоза, трегалоза, и их комбинации. Количество наполнителя, который традиционно могут добавлять в пленочный состав, как правило, составляет до около 25%, например от около 0,5% до около 20%, например от около 1% до около 15%, например от около 2% до около 10%, по массе композиции пленки в пересчете на сухую массу.

#### Поверхностно-активные вещества/неионогенные солибиллизаторы

[0126] Пленка обычно включает по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество/неионный солюбилизатор, включая, например, но не ограничиваясь этим, полоксамер, полиоксил-гидрогенизированное касторовое масло, глицерил-полиэтиленгликоль оксистеараты, глицерил-полиглицериловые сложные эфиры жирных кислот и их комбинации. Количество поверхностно-активного(-ых) вещества (веществ), которое(-ые) могут добавлять к пленочной композиции, как правило, составляет до около 5%, например от около 0,5% до около 3%, например от около 1% до около 3% по массе пленочной композиции в пересчете на сухую массу.

#### Противовспенивающие компоненты

[0127] Противовспенивающие и/или пеногасящие компоненты также могут использовать в пленочной композиции. Эти компоненты помогают в удалении воздуха, такого как захваченный воздух, из пленочных композиций. Такой захваченный воздух может приводить к неоднородным пленкам. Примером пригодного противовспенивающего и/или пеногасящего агента является симетикон, хотя могут использовать другие противовспенивающие и/или пеногасящие агенты. Противовспенивающий и/или пеногасящий агент, такой как симетикон, могут добавлять к пленочной композиции в количестве от около 0,01% до около 5,0%, более желательно от около 0,05% до около 2,5%, и наиболее желательно от около 0,1% до около 1,0% по массе пленочной композиции в пересчете на сухую массу.

#### Красители

[0128] Красящие добавки, которые могут быть включены в пленочную композицию, включают пищевые, лекарственные и косметические красители (FD&C), лекарственные и косметические красители (D&C) или наружные лекарственные и косметические красители (Ext. D&C). Эти красители представляют собой окрашивающие вещества, их соответствующие пигменты и определенные натуральные и производные красящие вещества. Пигменты представляют собой красители, абсорбированные на гидроксиде алюминия. Другие примеры красящих добавок включают известные азокрасители, органические или неорганические пигменты или красящие агенты природного происхождения. Некоторые примеры красящих добавок представляют собой неорганические пигменты, такие как оксиды железа или титана, добавленные в концентрации в диапазоне от около 0,001% до около 10%, например от около 0,01% до

около 3%, по массе пленочной композиции на сухой в пересчете на сухую массу. В одном варианте осуществления краситель, используемый для дексмететомидиновой композиции (т. е. композиции для размещения), отличается от красителя, используемого для пленочной подложки (например, пленки плацебо).

[0129] Один краситель монолитной пленки и пленочной подложки пленки с микроразмещением является изумрудно-зеленым и доступный как тон Fast Emerald Green Shade (06507). Один краситель дексмететомидиновой композиции (то есть композиция для размещения) представляет собой отличный от цвета пленочной подложки цвет, например синий (доступный как FD&C Blue № 1).

### ПРОИЗВОДСТВО ПЛЕНОЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

[0130] Пленочные композиции могут получать, как описано в данном документе.

[0131] В общем, один из способов получения монолитных тонкопленочных составов включает в себя литье жидкого состава в виде непрерывного полотна в форме широкого и длинного рулона на непрерывной подложке (например, бумажных или полиэфирных лентах, которые могут содержать или не содержать защитные покрытия) с образованием так называемого, в некоторых случаях, основного рулона. Процесс производства включает сушку жидкого состава для удаления растворителей (водных и/или неводных) для получения тонкой пленки на подложке. Полученные таким образом основные рулоны затем превращают в меньшие единичные дозы посредством разрезания рулона и штампования отдельных единичных доз. Затем единичные дозы переносят из производственной подложки для первичной упаковки препарата.

[0132] В качестве примера, для литья с окунанием в растворитель может традиционно использоваться для получения матрицы полимерной пленки. Если активный ингредиент является частью матрицы полимерной пленки, активный ингредиент, полимер(-ы) и другие ингредиенты (например, носители) смешивают в растворителе перед приготовлением матрицы полимерной пленки. Как правило, для смешивания основной массы и эффективного теплопереноса можно использовать перемешивающее устройство с малым усилием сдвига, в то время как для получения дисперсии с высоким усилием сдвига может использоваться проточный гомогенизатор. Во время изготовления смеситель способен использовать вакуум для устранения захвата пузырьков воздуха в смесь, которые проявляются как дефекты пленок во время

последующего процесса покрытия. Ингредиенты могут добавлять в смеситель в любом порядке и, следовательно, процесс не ограничен порядком добавления каждого ингредиента.

**[0133]** Во время процесса покрытия смесь доставляется к головку для нанесения покрытия посредством управляемого дозирующего насоса для обеспечения непрерывной доставки жидкости. Для покрытия может использоваться головка для нанесения покрытия в виде ножа над рулоном, головку для нанесения покрытия на обратную сторону рулона или шелевую головку для нанесения покрытия, на основе которой работает наиболее подходящая методика в отношении реологии жидкостей и подложки, подлежащей нанесению покрытия. Специалистам в данной области процессов нанесения покрытия известны различные методики, и они способны определить подходящую методику нанесения покрытия, исходя из требуемых параметров пленки. Во время процесса нанесения покрытия жидкость размещают на защитной ленте, а затем ее транспортируют через «туннель для сушки».

**[0134]** Во время процесса сушки нагнетаемый горячий воздух воздействует на верхнюю сторону покрытия, на нижнюю сторону покрытия или на любую комбинацию верхней и нижней сторон для получения пленки, которая содержит меньшее или равное количество по отношению к указанному остаточному уровню растворителя. Печи для сушки могут иметь любую длину, но, как правило, имеют длину от 2 до 10 метров. Множество печей для сушки могут быть последовательно разделены таким образом, что влажное покрытие проходило через множество печей для сушки, каждая из которых может быть настроена на разные температуры высушивания при разных давлениях воздуха. Во время процесса сушки устройство для нанесения покрытий может работать с линейной скоростью между 0,25-5 метров/минуту, и линейная скорость определяется эффективностью процесса сушки и установленным остаточным уровнем растворителя, необходимым для конкретного пленочного препарата. После извлечения пленочного покрытия из печи, его наматывают на сердцевину.

**[0135]** В дополнение к литью с окунанием в растворитель, другие примеры приготовления матрицы полимерной пленки включают в себя способ полутвердого литья, метод экструзии твердой дисперсии, рулонный способ, способ экструзии горячего расплава и их комбинацию.

[0136] «Литье» относится к способу, в котором полимеры и дополнительные ингредиенты (включая активный агент) могут быть растворены или суспендированы в подходящем растворителе, удаляется любой захваченный воздух, полученную смесь наливают на подходящую подложку, и высушивают для удаления растворителя с образованием пленки (например, тонкой пленки). Затем пленку нарезают в виде любой необходимой формы и размера.

[0137] В одном варианте осуществления способа литья с окунанием в растворитель, раствор, содержащий один или более полимеров (и необязательно один или более подходящих фармацевтически приемлемых носителей) смешивают с раствором активного ингредиента (и любых других фармацевтически приемлемых носителей), удаляют любой захваченный воздух (например, под вакуумом), и полученную смесь наливают на подходящую подложку и сушат для удаления растворителя с образованием пленки (например, тонкой пленки).

[0138] В другом варианте осуществления способа литья с окунанием в растворитель все ингредиенты пленочной композиции смешивают вместе в растворителе для получения раствора или взвеси, удаляют любой захваченный воздух (например, под вакуумом), и полученную смесь наливают на подходящую подложку и сушат для удаления растворителя с образованием пленки (например, тонкой пленки).

[0139] В дополнительном варианте осуществления, когда активный ингредиент диспергируется внутри пленки из полимерной матрицы (в отличие размещения на поверхности полимерной матрицы «плацебо»), активный ингредиент может по существу равномерно распределяться по всей полимерной матрице.

[0140] Если, альтернативно, активный ингредиент присутствует на поверхности матрицы из полимерной пленки, матрицу «плацебо» из полимерной пленки (т. е. не содержащей лекарственного средства) первоначально готовят в виде непрерывной матрицы из полимерной пленки, и активный ингредиент в качестве части подходящей композиции (дексмететомидиновой композиции) непосредственно наносят на поверхность с высушенной непрерывной матрицей из полимерной пленки. В другом варианте осуществления изобретения полимерная матрица «плацебо» образована в виде непрерывного полотна, которое разрезается на отдельные блоки перед размещением дексмететомидиновой композиции на поверхности полимерной матрицы

«плацебо». Одно преимущество композиций с микроразмещенной матрицей и способа, используемого для их приготовления, заключается в том, что конечные единичные дозы менее восприимчивы к изменению количества имеющегося дексмететомидина, чем это может происходить во время получения традиционных монолитных пленок, содержащих лекарственное средство. Микроразмещение помогает гарантировать, что наносится относительно более точный и постоянный объем состава и дексмететомидина. Другим преимуществом композиций с микроразмещенной матрицей и способа, используемого для их получения, заключается в том, что разные дозы могут быть получены из одного и той же рулона пленочной подложки. Доза либо зависит от количества капель, которые наносят на определенную площадь подложки, либо от способа нарезания пленки после нанесения капель, размещенных упорядоченным шаблоном. И наоборот, в содержащих лекарственное средство монолитных пленках, процесс обеспечивает только возможность получения единиц, содержащих одинаковую дозу лекарственного средства.

[0141] В подробном варианте осуществления способа литья с окунанием в растворитель, готовят раствор, содержащий один или более полимеров (и необязательно любые подходящие фармацевтически приемлемые носители), удаляют любой захваченный воздух (например, под вакуумом), и полученную смесь наливают на подходящую подложку и сушат для удаления растворителя с образованием пленки (например, тонкой пленки). По отдельности в жидком носителе растворяют/диспергируют активный ингредиент и любые другие необходимые ингредиенты, например фармацевтически приемлемый(-ые) носитель(-и) и/или полимерный компонент, для образования содержащего активный агент раствора или суспензии. Полученный раствор или суспензию активного агента затем наносят на предварительно приготовленную пленку (т. е. полимерную матрицу «плацебо»).

[0142] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ осаждения раствора или суспензии активного агента на полимерной матрице «плацебо» осуществляется путем прямого распределения, как более подробно описано ниже. В некоторых альтернативных примерах вариантов осуществления изобретения прямое распределение также можно проводить с помощью иглы или массива игл.

[0143] В широком смысле в способах размещения активного ингредиента на полимерной матрице «плацебо» в соответствии с примерами вариантов осуществления

применяется распределение небольшого объема активного ингредиента, как правило, в пределах от 1 мкл до около 5000 мкл, от 1 мкл до около 100 мкл, от 1 мкл до около 500 мкл, от 250 мкл до около 750 мкл, альтернативно в пределах от 500 мкл до около 1000 мкл, альтернативно в пределах от 1 мкл до около 1000 мкл, альтернативно в пределах от 500 мкл до около 1500 мкл, альтернативно в пределах от 1000 мкл до около 2000 мкл, альтернативно в пределах от 1500 мкл до около 2500 мкл, альтернативно в пределах от 2000 мкл до около 3000 мкл, альтернативно в пределах от около 2500 мкл до около 3500 мкл, альтернативно в пределах от 3000 мкл до около 4000 мкл, альтернативно в пределах от 3500 мкл до около 4500 мкл, альтернативно в пределах от около 4000 мкл до около 5000 мкл непосредственно на поверхность полимерной матрицы «плацебо». В некоторых вариантах осуществления весь объем распределяется на одной стадии, хотя для общих объемов свыше 10 микролитров, может быть желательно серийно распределять за множество циклов меньшие объемы, примыкающие и/или прилегающие друг к другу (например, линейный образом) для формирования композиции с микроразмещенной матрицей.

**[0144]** Дексмедетомидин может быть распределен из головки дозатора с помощью силы, которая перемещает жидкость из резервуара в головке дозатора, или соединенного с ней, на поверхность полимерной матрицы «плацебо». Это может быть достигнуто путем прокачивания с поступательным вытеснением через дозирующую головку, расположенную над поверхностью полимерной матрицы «плацебо». Полимерная матрица «плацебо» может представлять собой непрерывный лист полимерной пленки или один блок полимера. Головка дозатора обычно, но не обязательно, представляет собой иглу, такую как иглообразный наконечник типа, используемого в вышеупомянутых процессах микроразмещения.

**[0145]** Геометрия размещения дексмедетомидина, формируемая прямым распределением в соответствии с примерами вариантов осуществления изобретения, может иметь любой тип. В некоторых вариантах осуществления изобретения активный состав может распределяться в кольцевой форме, как будет происходить путем выделение состава из цилиндрического наконечника, в котором поверхностная энергия на поверхности подложки является однородной. В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения могут использоваться квадрат, прямоугольник или даже более сложные формы многоугольников. Это может быть достигнуто путем

обеспечения головки дозатора, в которой раствор или суспензия дексмететомидина выходит через головку и точно выталкивается из головки на целевую поверхность с образованием желаемой формы. Таким образом, если геометрия поверхности головки дозатора, которая ближе всего к полимерной матрицы «плацебо», является прямоугольной, то создается прямоугольное размещение.

[0146] Альтернативно однократную дозу могут получать путем повторных меньших циклов дозирования из одного или более распределяющих устройств. Каждая головка дозатора может присоединяться к роботизированной руке, которая контролирует, где жидкий состав дексмететомидина наносится на полимерной матрице «плацебо». Альтернативно платформа, на которой установлена полимерная матрица «плацебо», может быть моторизована для перемещения полимерной матрицы «плацебо» так, чтобы состав с размещением жидкости получали распределением из фиксированной головки дозатора. Эти конфигурации позволяют варьировать размер и форму дозы по мере необходимости.

[0147] Следует понимать, что другие способы для распределения жидкого состава дексмететомидина также могут использоваться различные геометрии. Например, поверхностную энергию полимерной матрицы «плацебо» можно модифицировать, чтобы обеспечить лучшее увлажнение жидким составом дексмететомидина. В одном варианте осуществления обеспечивается четко выделенная область на поверхности полимерной матрицы «плацебо» повышенной поверхностной энергии, которая способствует миграции жидкости для покрывания обработанной области, путем обработки коронным разрядом или плазмой с использованием маски с отверстиями получаемой геометрии. В другом варианте осуществления изобретения поверхностная энергия может модифицироваться или специально изменяться для достижения желаемой характеристики потока во время и после распределения. В еще одном варианте осуществления изобретения обеспечивается преграда или рамка с необходимой геометрией на полимерной матрице «плацебо» с последующим распределением жидкости с дексмететомидином из дозирующей головки на определенную область для создания размещения с конкретной геометрией и однородностью. Дексмететомидиновая композиция наносится на поверхности полимерной матрицы «плацебо» в пределах ограниченной рамкой области в достаточном объеме для заполнения ограниченной рамкой области на требуемую

глубину. Эта методика трафаретного нанесения позволяет полимерной матрице «плацебо» обеспечивать периферическое уплотнение вокруг активного слоя, когда пленка применяется на слизистой оболочке. Это может предотвращать утечку активного ингредиента из периферии активного слоя в ротовую полость и дополнительно помогает гарантировать, что все лекарственное средство доставляется посредством желаемого пути через слизистую оболочку.

[0148] Следует понимать, что жидкостные характеристики распределяемого жидкого состава дексмететомидина (дексмететомидиновой композиции) могут влиять на способность постоянно получать равномерное распределение на пленке. Для распределения насосом с поступательным вытеснением, вязкость жидкости дексмететомидинового состава составляет, например, в диапазоне от 1 до 5000 сП, как измерено при 25 °C с использованием вискозиметра Брукфильда с адаптером для небольших образцов. Однако конкретная вязкость дексмететомидинового состава в этом диапазоне может варьировать в зависимости от множества факторов, зависящих от создаваемых характеристик размещение, включая то, каким желательным образом должен повести себя жидкий состав после распределения по подложке, что само по себе может быть функцией от получаемой геометрии на пленке. Например, на точечное нанесение жидкого состава для пленки, так чтобы он не распространялся за пределы предполагаемой области, может влиять вязкость жидкости, а также его поверхностное натяжение и поверхностная энергия полимерной матрицы «плацебо».

[0149] Как правило, способ литья с окунанием в растворитель приводит к получению пленки, имеющей толщину от около 20 микрон до около 1200 микрон, например от около 50 микрон до около 1000 микрон, например от около 70 микрон до около 200 микрон. Сухую пленку могут нарезать на соответствующие размеры, как правило, площадью от около 1 квадратного сантиметра до около 15 квадратных сантиметров (например, от около 1 см<sup>2</sup> до около 3 см<sup>2</sup>), чтобы обеспечивать подходящую дозу дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, например на размер длиной от около 5 мм до около 15 мм (например, 8,8 мм ± 0,5 мм) и шириной от около 10 мм до около 30 мм (например, 22 мм ± 1,5 мм).

[0150] В одном варианте осуществления изобретения пленочную композицию получают способом размещения, который приводит к получению пленки «плацебо», имеющей на своей поверхности по существу неоднородное распределение

дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах, когда процесс размещения требует сушки или получает преимущество от нее после размещения, могут использовать печи для сушки и/или принудительную подачу горячего воздуха. Температура сушки может варьировать от около 40 °C до около 80 °C. Корректируя температуру таким образом, чтобы содержание влаги в пленке составляло приблизительно  $\leq 5\%$ . Время сушки может варьировать от около 5 минут до около 180 минут, например от около 5 минут до около 60 минут. В некоторых вариантах осуществления время сушки может составлять около по меньшей мере 30 минут. Необязательно в печах для сушки могут использовать щадящий поток воздуха и низкие температуры (~40-50 °C). Реология жидкости конкретного состава для размещения будет определять конкретные необходимые параметры сушки. В некоторых вариантах осуществления изобретения условия сушки могут включать нагревание при 70 °C в течение 5-10 минут. Каждая единица содержит по меньшей мере одно пятно композиции для микроразмещения. Вязкость раствора/суспензии (дексмететомидиновой композиции) для микроразмещения может варьировать от около 6 сП до около 3700 сП, при измерении при 25 °C с использованием вискозиметра Брукфильда с адаптером для небольших образцов. Например, вязкость составляет от около 6 сП до около 500 сП, от около 6 сП до около 200 сП, от около 6 сП до около 100 сП, от около 6 сП до около 50 сП или от около 6 сП до около 20 сП при 25 °C и скорость сдвига составляет около 7 (1/с).

**[0151]** Если размещение не требует стадии сушки, то процесс может продолжаться после первоначальной сушки подложки и во время разрезания основных рулонов. Поскольку пленка представляет собой широкое полотно, возможно, чтобы в одно и то же время выполнялось множество полос размещения. Предполагается также, что процесс размещения можно осуществлять с использованием одной дорожки.

**[0152]** Кроме того, если размещение не требует высушивания после размещения, упаковочная машина может быть оборудована станцией разрезания для управления шириной изготавливаемой пленки. Эта самостоятельная станция, которая может функционировать в технологической линии во время изготовления готовых единиц. Состав может наноситься на поверхности нарезаемого рулона плацебо путем применения устройства для однослойного размещения в технологической линии на станции разрезания. Расположенные в технологической линии воздушный нож и ИК-

нагреватель для шадящего обдува воздухом над пленкой после размещения, обеспечивали небольшую сушку размещения, несмотря на нанесение, не требующее сушки. Это снижает количество растворителя, оставшегося в размещении, если это необходимо. После размещения пленка представляет собой нарезается штамповкой и упаковывается в виде единичных доз.

**[0153]** В других вариантах осуществления изобретения можно применять любой подходящий процесс сушки, такой как процесс термической сушки. Другие способы включают в себя сушку воздухом с принудительным потоком газа, в которой горячий воздух с высокой скоростью дует сверху на размещение, чтобы минимизировать граничный слой и способствовать переносу массы, сушку в тупиковой печи и ИК-сушку, приведенные в качестве примера.

**[0154]** Упакованные пленки должны храниться при контролируемой температуре, например примерно 15-30 °C.

**[0155]** Другой эффект прямого распределения отдельных единичных доз представляет собой возможность вакуумной сушки распределенной дексмететомидиновой композиции на пленке с полимерной матрицей. Использование вакуумной сушки обеспечивает более быстрое время сушки при более низких температурах, что, в свою очередь, дает улучшенную производительность, низкое потребление энергии (меньшее нагревание) и улучшенную стабильность пленки и лекарственного средства в результате более низких температур. Вакуумная сушка также может давать лучшую однородность содержания и дозирования для пациентов с помощью уменьшенной вероятности в отношении дефектов из захваченного воздуха или пузырьков. Улучшенная производительность может достигаться путем более быстрой сушки при более низких давлениях, а также обеспечивать интеграцию других этапов превращения продукта как части общей последовательности процессов в технологической линии.

**[0156]** Один пример способа размещения включает следующие стадии:

(i) получение первой композиции, содержащей полимерный компонент и один или более фармацевтически приемлемых носителей, включая жидкий носитель, и необязательно другие фармацевтически приемлемые носители;

- (ii) литье с окунанием в растворитель продукта стадии (i) для получения полимерной матрицы (полимерной матрицы «плацебо»);
- (iii) транспортирование указанной полимерной матрицы через устройство для сушки с образованием высушенной полимерной матрицы;
- (iv) получение второй композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, один или более фармацевтически приемлемых носителей, включая жидкий носитель, и необязательно другой фармацевтически приемлемый(-ые) носитель(-и) и полимерный компонент;
- (v) размещение дексмететомидиновой композиции на высушенную полимерную матрицу стадии (iii) в виде одной или более капель; и
- (vi) сушка, включая возможность сушки без использования способа сушки, чтобы удалить по меньшей мере часть жидкого носителя из продукта стадии (v) для получения конечного продукта.

[0157] Могут также наноситься на высушенную пленку дополнительные ингредиенты, например, среди прочих, путем процессов печати, разбрызгивания, распыления или адсорбции паров.

[0158] Пленочный препарат может быть переработан в единичные дозы любым подходящим способом, включая, например, штампование или нарезку по ширине одинарного узкого рулона для приготовления единичных доз любых желаемых геометрических размеров или форм. Затем единичные дозы могут традиционно упаковать с различными подходящими материалами, известными в данной области техники, для предотвращения деградации и защиты активного ингредиента от порчи.

[0159] Желательно, чтобы серия таких однократных доз упаковывалась вместе в соответствии с предписанным режимом или обработкой, например для доставки 10-90 дней в зависимости от конкретной терапии. Отдельные пленки также могут содержать материал основы, который можно снимать перед использованием.

[0160] В настоящем изобретении также предложены пленочные композиции дексмететомидина или его фармацевтически приемлемых солей, причем пленка имеет толщину от около 0,02 миллиметров (20 микрометров) до около 0,2 миллиметров (200

микрометров), что обеспечивает массу в диапазоне от около 0,5 миллиграммов до около 200 миллиграммов. Таким образом, в некоторых аспектах пленочные композиции содержат монослой полимерной матрицы, имеющий ограниченную толщину, позволяющую ей быстро распадаться в пероральной среде и высвободить дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль без чрезмерного дискомфорта на слизистой оболочке полости рта. Такая композиция может представлять собой слой «плацебо» с размещенным на поверхности лекарственным средством или может содержать активный ингредиент в самой полимерной матрице.

**[0161]** В дополнительном варианте осуществления мы обеспечивала совместное введение пленки по данному раскрытию вместе с дексмететомидиновым составом длительного действия. Примеры дексмететомидиновых составов длительного действия включают в себя трансдермальные пластыри и депонированные препараты, такие как инъекции депо (например, в/в или в/м) или имплантируемые устройства. Примеры трансдермальных пластырей включают пластыри, описанные в опубликованных патентах/патентных заявках США № US 2015/0098980, US 2015/0098997, US 2015/0098983, US 2015/0098982, US 2015/0098981, US 2018/0117012, US 20140328898, US 20130072532, US 5817332, US 5217718, US 5820875 и US 9974754 и родственных патентах/патентных заявках.

**[0162]** Конкретный вариант осуществления изобретения обеспечивает способ лечения ажитации у субъекта, включающий введение субъекту пленки настоящего изобретения и одновременно или последовательно введение композиции трансдермального пластыря с дексмететомидином длительного действия, необязательно с последующим дополнительным введением пленки настоящего изобретения.

**[0163]** Дополнительный вариант осуществления изобретения обеспечивает способ лечения ажитации у субъекта, включающий введение субъекту пленки настоящего изобретения и одновременно или последовательно введение депонируемой инъекционной композиции дексмететомидина длительного действия, необязательно с последующим введением пленки настоящего изобретения.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛЕНОЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

**[0164]** Пленочные композиции, описанные в данном документе, могут использовать для лечения различных расстройств/состояний, включая:

- агитацию, связанную с нейродегенеративными состояниями, выбранными из группы, состоящей из: болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), деменции, деменции с тельцами Леви (DLB), посттравматического стрессового расстройства, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного расстройства, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейтцфельда-Якоба, мультисистемной атрофии и прогрессирующего супрануклеарного паралича; сенильной деменции при болезни Альцгеймера (SDAT);
- агитацию, связанную с нейропсихиатрическими состояниями, выбранными из группы, состоящей из: шизофрении, биполярного расстройства, биполярной мании, делирия и депрессии, включая деменцию или расстройства настроения у субъектов с глубокой депрессией (например, связанной со стрессом глубокой депрессией);
- агитацию, связанную с другими состояниями, такими как процедуры OPD/IPD (например, сканирования МРТ, КТ или КАТ, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов и другие дентальные процедуры);
- агитацию, связанную с алкоголем, расстройством вследствие применения опиоидов, отмены опиоидов и отмены вызывающего зависимость вещества;
- делирий;
- травматическое повреждение головного мозга (ТБИ), включая субъекты с ТБИ с расстройством вследствие приема алкоголя или другого вещества (ASUD);
- посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), включая субъектов с PTSD с расстройством вследствие приема алкоголя или другого вещества (ASUD);
- позднюю дискинезию.

**[0165]** Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, находят особое применение при лечении острой агитации, связанной с описанными выше расстройствами/состояниями.

[0166] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также находят особое применение при лечении перевозбуждения, связанного с острой ажитацией у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и деменцией.

[0167] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также находят особое применение при лечении острой ажитации, не вызывая значительной седации.

[0168] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также находят особое применение при лечении хронической ажитации, не вызывая значительной седации.

[0169] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также могут использовать в качестве вспомогательных терапевтических средств для экспозиционной терапии для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD).

[0170] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также могут использовать для лечения PTSD с или без стандартного лечения PTSD.

[0171] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также находят особое применение при лечении посттравматического стрессового расстройства (PTSD), связанного с расстройством вследствие употребления алкоголя или другого вещества (ASUD).

[0172] Пленочные композиции, раскрытые в данном документе, также можно использовать в качестве вспомогательного терапевтического средства до, во время или после экспозиционной терапии (ЕТ) для пациентов, проходящих лечение от ASUD, с сопутствующим PTSD или травматическим повреждением головного мозга.

[0173] В одном аспекте пленочные композиции, раскрытые в данном документе, могут использовать для лечения пациентов с PTSD, которые страдают от злоупотребления алкоголем и/или вызывающим зависимость веществом, например при лечении пациентов с PTSD, которые пытаются преодолеть алкогольную и/или наркотическую зависимость и чувствительные к симптомам отмены приема алкоголя и/или вызывающего зависимость вещества.

[0174] В другом аспекте пленочные композиции, раскрытые в данном документе, могут использовать для лечения пациентов с TBI, которые страдают от злоупотребления

алкоголем и/или вызывающим зависимость веществом, например при лечении пациентов с ТБИ, которые пытаются преодолеть алкогольную и/или наркотическую зависимость и чувствительные к симптомам отмены приема алкоголя и/или вызывающего зависимость вещества.

[0175] Пациенты, также называемые субъектами, как правило, представляют собой субъектов-людей. В аспектах изобретения человек имеет возраст по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 или по меньшей мере 75 лет. Таким образом, способы и составы, описанные в данном документе, находят применение, например, у людей в возрасте от 55 до 75 лет.

[0176] В одном аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или облегчения ажитации, связанной с нейродегенеративными состояниями, путем введения таким пациентам, нуждающимся в лечении, дексмететомидинового пленочного состава, как описано в данном документе.

[0177] В другом аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или облегчения ажитации, связанной с нейропсихиатрическими состояниями, путем введения таким пациентам, нуждающимся в лечении, дексмететомидинового пленочного состава, как описано в данном документе.

[0178] В дополнительном аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или облегчения ажитации, связанной с другими состояниями, такими как процедуры OPD/IPD (например, МРТ, КТ или КАТ, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие дентальные процедуры) путем введения таким пациентам, нуждающимся в лечении, дексмететомидинового пленочного состава, как описано в данном документе.

[0179] В еще дополнительном аспекте в данном изобретении предложены способы лечения или облегчения ажитации, связанной с отменой приема алкоголем или вызывающего зависимость вещества, путем введения таким пациентам, нуждающимся в лечении, дексмететомидинового пленочного состава, как описано в данном документе.

[0180] Дозированные формы, описанные в данном документе, быстро растворяются или распадаются в ротовой полости пациента без жевания или необходимости в воде.

Из-за их простоты введения такие композиции особенно подходят для конкретных потребностей пациентов с нарушенными двигательными навыками.

**[0181]** Типичная единичная доза дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли включают от около 0,5 микрограммов до примерно 200 микрограммов, от около 0,5 микрограммов до 150 микрограммов, от около 1 микрограммов до 100 микрограммов, от около 3 микрограммов до 90 микрограммов, от около 3 микрограммов до 80 микрограммов, от около 3 микрограммов до 70 микрограммов, от около 3 микрограммов до 60 микрограммов, от около 3 микрограммов до 50 микрограммов, от около 3 микрограммов до 40 микрограммов, от около 3 микрограммов до 35 микрограммов, от около 5 микрограммов до 35 микрограммов, от около 10 микрограммов до 50 микрограммов, от около 10 микрограммов до 40 микрограммов, от около 10 микрограммов до 35 микрограммов, от около 15 микрограммов до 35 микрограммов или от около 15 микрограммов до 35 микрограммов дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления единичная доза составляет около 10 микрограмм, около 15 микрограмм, около 20 микрограмм, около 25 микрограмм, около 30 микрограмм, около 35 микрограмм, около 40 микрограмм, около 45 микрограмм, около 50 микрограмм, около 55 микрограмм, около 60 микрограмм, около 65 микрограмм, около 70 микрограмм, около 75 микрограмм, около 80 микрограмм, около 85 микрограмм, около 90 микрограмм, около 95 микрограмм, около 100 микрограмм, около 110 микрограмм, около 120 микрограмм, около 130 микрограмм, около 140 микрограмм или около 150 микрограмм. Каждую единичную дозу можно вводить субъекту несколько раз в сутки, включая два раза, три раза, четыре раза, пять раз или шесть раз в сутки.

**[0182]** Иллюстративная дозировка дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой конкретному пациенту, будет зависеть от типа и степени состояния, общего состояния здоровья конкретного пациента, конкретной вводимой формы дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, а также конкретного пленочного состава, используемого для лечения пациента.

Комбинированная терапия

[0183] В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Такая комбинированная терапия может быть особенно полезна при лечении ажитации состояний, вызванных или отягощенных злоупотреблением алкоголем или другим веществом, включая посттравматическое стрессовое расстройство и травматическое повреждение головного мозга (ТБИ).

[0184] Примеры подходящих дополнительных терапевтических агентов включают антагонисты опиоидов (например, налтрексон или налоксон), частичные агонисты опиоидов (например, бупренорфин, буторфанол, пентазоцицин или трамадол) и антидепрессанты, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (например, амитриптилин, атомоксетин, дезипрамин, дулоксетин, мапротилин, мефазодон, милнаципан, нефазодон, протриптилин, тримипрамин, ребоксетин, венлафаксин или виллоксазин) или селективные ингибиторы серотонина, ингибиторы обратного захвата (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или эсциталопрам). Например, раскрытая в данном документе пленка, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, может улучшать ответ на используемое в настоящее время лечение у субъектов с PTSD, такое как ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например путем достижения более быстрого ответа или усиленного ответа перед первоначальным применением и после применения ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина или селективного ингибитора обратного захвата серотонина. Дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль также можно использовать в комбинации с антагонистом рецептора NMDA, таким как кетамин, для лечения глубокой депрессии, например ажитации у субъектов с деменцией или расстройствами настроения, опосредованной стрессом глубокой депрессией.

[0185] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с антагонистом опиоидов или его фармацевтически приемлемой солью.

[0186] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с эффективным количеством антагониста опиоидов или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации, не вызывая чрезмерной седации.

[0187] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с эффективным количеством антагониста опиоидов или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации, связанной с отменой опиоидов или других веществ.

[0188] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с налтрексоном или его фармацевтически приемлемой солью.

[0189] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с частичным агонистом опиоидов или его фармацевтически приемлемой солью.

[0190] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с эффективным количеством частичного агониста или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации, не вызывая чрезмерной седации.

[0191] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с эффективным количеством частичного агониста или его фармацевтически приемлемой соли для лечения агитации, связанной с отменой опиоидов.

[0192] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или

его фармацевтически приемлемую соль вместе с бупренорфином или его фармацевтически приемлемой солью.

**[0193]** В пленку настоящего изобретения могут включать эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и антагониста или частичного агониста опиоидов, чтобы обеспечить желаемый эффект.

**[0194]** В одном варианте осуществления изобретения пленка содержит от около 5 микрограмм до 150 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и от около 2 мг до около 16 мг частичного агониста на единицу. Более желательно пленка содержит от около 5 микрограмм до 150 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и от около 4 мг до около 12 мг частичного агониста на единицу.

**[0195]** В другом варианте осуществления изобретения пленка содержит от около 5 микрограмм до 150 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и от около 0,5 мг до около 5 мг антагониста опиоидов на единицу. Более желательно, пленка содержит от около 5 микрограмм до 150 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и от около 1 мг до около 3 мг антагониста опиоидов на единицу.

**[0196]** В одном конкретном варианте осуществления изобретения пленка содержит от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 0,5 мг налтрексона, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 1 мг налтрексона, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 2 мг налтрексона, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 3 мг налтрексона, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 4 мг налтрексона или любых аналогичных количеств.

**[0197]** В другом конкретном варианте осуществления изобретения пленка содержит от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 2 мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 4

мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 6 мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 8 мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 10 мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 12 мг бупренорфина, или от около 10 микрограмм до 60 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и около 16 мг бупренорфина или любых аналогичных количеств.

**[0198]** Комбинации лекарственных средств, приведенные выше, могут быть включены в монолитную пленку настоящего изобретения или пленку с микроразмещением настоящего изобретения. Если в монолитной пленке, в настоящем изобретении предложено наличие всех лекарственных средств в одном слое матричной пленки. Лекарственные средства также могут присутствовать в отдельных монолитных пленках, которые затем объединяют для получения многослойной пленки.

**[0199]** В одном варианте осуществления, и более удобно, лекарственные средства включены в пленку с микроразмещением, согласно данному раскрытию. Таким образом, например, отдельные лекарственные композиции могут быть добавлены в виде дискретных капель на поверхность пленочной подложки (т. е. пленка плацебо) в соответствии с общим процессом, используемым и описанным в данном документе, для добавления дексмететомидиновой композиции к пленочной подложке. Капли могут добавлять в любом шаблоне для соответствия требуемым требованиям для единичной дозы. Каждая капля может содержать краситель, который может быть одинаковым или отличаться для каждой лекарственной композиции. Может быть удобным использовать разные красители для различения различных лекарственных средств на поверхности пленочной подложки.

**[0200]** В одном варианте осуществления изобретения авторы предлагают способ лечения агитации у субъекта, включающий введение субъекту пленки настоящего изобретения с сопутствующей экспозиционной терапией.

**[0201]** В другом варианте осуществления примеры подходящих терапевтических агентов, которые должны комбинироваться с дексмететомидином в пленочной

композиции, включают в себя селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как ингибиторы пароксетина, сертралина, серотонина и норадреналина (SNRI), такие как дезипрамин. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с селективным ингибитором обратного захвата серотонина или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0202]** В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена пленка, описанная в данном документе, причем пленка содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с дезипрамином или его фармацевтически приемлемой солью.

**[0203]** В пленку настоящего изобретения могут включать эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли и кетамина или его фармацевтически приемлемой соли, чтобы обеспечить желаемый эффект.

#### КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0204]** Вариант осуществления 1. Фармацевтическая пленочная композиция, подходящая для сублингвального введения, содержащая:

- (i) терапевтически эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) полимерный компонент, состоящий из одного или более водорастворимых полимеров; и
- (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0205]** Вариант осуществления 2. Фармацевтическая пленочная композиция, подходящая для сублингвального введения, состоящая по существу из:

- (i) терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) полимерного компонента, состоящего из одного или более водорастворимых полимеров; и
- (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0206]** Вариант осуществления 3. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, в которой указанный полимерный компонент состоит из по меньшей мере двух различных водорастворимых полимеров.

**[0207]** Вариант осуществления 4. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 3, в которой первый водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, и один или более вторых водорастворимых полимеров имеют молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.

**[0208]** Вариант осуществления 5. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 3 или варианту осуществления 4, в которой соотношение первого водорастворимого полимера ко второму(-ым) водорастворимому(-ым) полимеру(-ам) (включая РЕО при наличии в пленке) во всей пленочной композиции составляет от около 1:10 до около 1:30, от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20.

**[0209]** Варианте осуществления 6. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 4, в которой первый водорастворимый полимер выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

**[0210]** Вариант осуществления 7. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 6, в которой первый водорастворимый полимер состоит из гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

**[0211]** Вариант осуществления 8. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 4, в которой один или более вторых водорастворимых

полимеров выбран/выбраны из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксизетилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

**[0212]** Вариант осуществления 9. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 7, в которой второй(-ые) водорастворимый(-ые) полимер(-ы) выбран(-ы) из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксизетилцеллюлозы, полиэтиленоксида и их смесей.

**[0213]** Вариант осуществления 10. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-9, в которой дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой дексмететомидина гидрохлорид.

**[0214]** Вариант осуществления 11. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-10 в форме единицы дозирования, в которой количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, присутствующего на единицу, составляет от около 0,5 микрограмм до около 150 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 100 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 90 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 80 микрограмм, от около 3 микрограмм до 70 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 60 микрограмм, от около 3 микрограмм до 50 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 35 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 50 микрограмм, от около 5 микрограмм до около 50 микрограмм, от около 5 микрограмм до около 45 микрограмм, от около 3 микрограмм до около 40 микрограмм, от около 5 микрограмм до около 35 микрограмм, от около 10 микрограмм до около 50 микрограмм, от около 10 микрограмм до около 40 микрограмм, от около 10 микрограмм до около 35 микрограмм, от около 15 микрограмм до около 35 микрограмм или от около 15 микрограмм до около 35 микрограмм дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0215]** Вариант осуществления 12. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-11, в которой дексмететомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,01% до около 50% по массе пленки в пересчете на сухую массу, например от около 0,05% до около 30% по массе пленки в пересчете на

сухую массу, например от около 0,05% до около 20% по массе пленки в пересчете на сухую массу.

**[0216]** Вариант осуществления 13. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-12, в которой фармацевтически приемлемый носитель включает, но не ограничивается ими, один или более жидких носителей, ароматизаторы, подсластители, освежающие средства, регулирующие pH агенты, усилители проницаемости, мукоадгезивные агенты, пластификаторы, объемообразующие агенты, поверхностно-активные вещества, противовспенивающие агенты, красители или тому подобные.

**[0217]** Вариант осуществления 14. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-13, в которой пленка имеет толщину от около 20 микрометров до около 1200 микрометров.

**[0218]** Вариант осуществления 15. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, в которой пленка, при расположении сублингвально, будет растворяться в течение от около 10 секунд до около 180 секунд, например от около 60 секунд до около 180 секунд.

**[0219]** Вариант осуществления 16. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-15, в которой пленка представляет собой мукоадгезивную по характеру.

**[0220]** Вариант осуществления 17. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, причем время распада пленочной композиции при приведения в контакт с моделированными жидкостями составляет от около 10 секунд до около 180 секунд, от около 15 секунд до около 180 секунд, от около 30 секунд до около 180 секунд, от около 45 секунд до около 180 секунд, от около 60 секунд до около 180 секунд или от около 60 секунд до около 140 секунд; или время распада пленочной композиции при контакте с моделированными жидкостями составляет от около 15 секунд до около 180 секунд, от около 15 секунд до около 160 секунд, от около 25 секунд до около 150 секунд, от около 15 секунд до около 140 секунд, от около 15 секунд до около 120 секунд, от около 40 секунд до около 120 секунд, от около 50 секунды до около 120 секунд, например около 120 секунд.

[0221] Вариант осуществления 18. Способ получения фармацевтической пленочной композиции, включающий стадии:

- (i) получения смеси, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, полимерный(-ые) компонент(-ы) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, включая жидкий носитель и необязательно один или более других фармацевтически приемлемых носителей;
- (ii) диспергирования или литья смеси на подложку для образования содержащей лекарственное средство полимерной матрицы; и
- (iii) высушивания содержащей лекарственное средство полимерной матрицы для удаления по меньшей мере части жидкого носителя с образованием монолитной пленочной композиции с матрицей, содержащей лекарственное средство.

[0222] Вариант осуществления 19. Способ получения фармацевтической композиции пленочной композиции, включающий стадии:

- (i) получения монолитной пленочной матричной композиции по варианту осуществления 18, за исключением того, что данная композиция не содержит дексмететомидина или ее фармацевтически приемлемой соли (т. е. пленочная композиция «плацебо»):
- (ii) получения второй композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, включая жидкий носитель, и необязательно один или более других фармацевтически приемлемых носителей и/или полимерный компонент;
- (iii) размещения продукта стадии (ii) на поверхности пленочной композиции «плацебо» стадии (i), например в виде одной или более капель; и
- (iv) сушки продукта стадии (iii) для удаления по меньшей мере части жидкого носителя с образованием матричной пленочной композиции, содержащей лекарственное средство на поверхности пленки.

[0223] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, в котором вторая композиция содержит полимерный компонент.

[0224] Вариант осуществления 21. Способ лечения ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции по любому из вариантов осуществления 1-15.

[0225] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, в котором фармацевтическая пленочная композиция размещена в ротовой полости субъекта под языком.

[0226] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 21 или 22, в котором ажитация связана с нейродегенеративными заболеваниями, выбранными из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции (FTD), деменции, деменции с тельцами Леви (DLB), посттравматического стрессового расстройства (PTSD), болезни Паркинсона, сосудистой деменции, сосудистого когнитивного расстройства, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, болезни Крейцфельда-Якоба, множественной системной атрофии и прогрессирующего супрануклеарного паралича.

[0227] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 21 или 22, в котором ажитация связана с нейропсихиатрическими состояниями, выбранными из группы, состоящей из шизофрении, биполярного расстройства, биполярной мании, делирия и депрессии.

[0228] Вариант осуществления 25. Способ по варианту реализации 21 или 22, в котором ажитация связана с такими обстоятельствами, как процедуры OPD/IPD (например, сканирование МРТ, КТ или КАТ, люмбальная пункция, аспирация/биопсия костного мозга, удаление зубов или другие дентальные процедуры).

[0229] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 21 или 22, в котором ажитация связана с отменой приема алкоголя, расстройства вследствие применения опиоидов, отмены опиоидов и отмены вызывающего зависимость вещества.

[0230] Вариант осуществления 27. Фармацевтическая пленочная композиция, полученная по варианту осуществления 18 или варианту осуществления 19, в которой

указанный полимерный компонент состоит из по меньшей мере двух различных водорастворимых полимеров.

**[0231]** Вариант осуществления 28. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 27, в которой первый водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон и каждый один или более вторых водорастворимых полимеров, имеет молекулярную массу более 60 000 дальтон.

**[0232]** Вариант осуществления 29. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 18 или варианту осуществления 28, в которой соотношение первого водорастворимого полимера ко второму(-ым) водорастворимому(-ым) полимеру(-ам) (включая РЕО, при наличии в пленке) во всей пленочной композиции составляет от около 1:10 до 1: 30, от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20.

**[0233]** Вариант осуществления 30. Фармацевтическая пленочная композиция по варианту осуществления 19 или варианту осуществления 28, в которой соотношение первого водорастворимого полимера ко второму(-ым) водорастворимому(-ым) полимеру(-ам) (включая РЕО, при наличии в пленке) во полимерной матричной композиции (плацебо) составляет от около 1:10 до 1: 30, от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20.

**[0234]** Вариант осуществления 31. Способ лечения агитации, связанной с отменой опиоидов у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества антагониста опиоидов.

**[0235]** Вариант осуществления 32. Способ лечения связанной с отменой опиоидов агитации субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексметомидина или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества частичного агониста.

[0236] Вариант осуществления 33. Способ лечения связанной с посттравматическим стрессовым расстройством ажитации у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде вспомогательного терапевтического средства для экспозиционной терапии.

[0237] Вариант осуществления 34. Способ лечения посттравматического стрессового расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде вспомогательного терапевтического средства для экспозиционной терапии.

[0238] Вариант осуществления 35. Способ лечения посттравматического стрессового расстройства, связанного с отменой опиоидов, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0239] Вариант осуществления 36. Способ лечения травматического повреждения головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту фармацевтической пленочной композиции, содержащей эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1

#### Тонкопленочные составы

##### Состав 1

[0240] Таблица 1. Дексмететомидина гидрохлорид, диспергированный в пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Дексмететомидина гидрохлорид	3,60	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,82	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,82	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,94	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	57,84	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода*	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

\*по существу удаляется из конечного состава путем сушки

[0241] Процесс: Все ингредиенты, перечисленные в таблице 1, растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 2.

[0242] Таблица 2. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Пленочные ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Этанол*	в достаточ. колич.	Растворитель
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,98	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,98	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,86	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	59,70	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода*	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

\*по существу удаляется из конечного состава путем сушки

[0243] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию

сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 3

[0244] Таблица 3. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидин	0,34	Активное вещество
Хлорид натрия	0,10	Нейтрализующий рН агент
Гидроксид натрия	0,65	Нейтрализующий рН агент
Этанол*	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,74	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,74	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,44	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,86	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Глицин	3,80	Щелочной буфер
Гидроксид натрия	0,33	Щелочной буфер
Очищенная вода*	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

\*по существу удаляется из конечного состава путем сушки

[0245] Процесс: Все полимеры и щелочные буферы композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид в этаноле на вихревой мешалке, нейтрализовали избытком гидроксида натрия и хлорида натрия, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

Состав 4

[0246] Таблица 4. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	2,08	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,23	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	58,47	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0247] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу (ММ = 40 000) в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волуметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

Состав 5

[0248] Таблица 5. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
-------------	-------------------------	---------

Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,47	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,28	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,28	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,54	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,23	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	58,46	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0249] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 6

[0250] Таблица 6. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза	0,26	Пленкообразующее

(ММ = 40 000)		вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,29	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,58	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0251] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 7

[0252] Таблица 7. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза	0,11	Пленкообразующее

(ММ = 40 000)		вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,11	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	0,63	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	1,25	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,87	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,23	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	58,45	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0253] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид и полимеры содержащей лекарственное средство композиции в смеси этанола и воды на вихревой мешалке, а затем наносили наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 8

[0254] Таблица 8. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,49	Активное вещество
Бутанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или)

		жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,98	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,98	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,85	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	59,70	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0255] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид в н-бутаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 9

[0256] Таблица 9. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидин	0,41	Активное вещество
Хлорид натрия	0,12	Нейтрализующий рН агент
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор

Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,70	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,70	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,27	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,55	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0257] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидин, хлорид натрия и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 10

[0258] Таблица 10. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидин	0,34	Активное вещество
Хлорид натрия	0,10	Нейтрализующий рН агент
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,22	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,22	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,31	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		

Масло перечной мяты	2,07	Ароматизатор
Сукралоза	0,98	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	27,16	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	54,33	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Глицин	3,76	Щелочной буфер
Гидроксид натрия	0,32	Нейтрализующий pH агент
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0259] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидин, хлорид натрия и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 11

[0260] Таблица 11. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
<b>Лекарственная композиция</b>		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,38	Активное вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
<b>Композиция с полимерной матрицей</b>		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,47	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза	4,47	Пленкообразующее

(MM = 140 000)		вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (MM = 370 000)	26,83	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (MM = 600 000)	53,61	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Лактат натрия	6,52	Кислотный буфер
Молочная кислота	3,72	Кислотный буфер
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0261] Процесс: Все полимеры и систему кислотного буфера композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 12

[0262] Таблица 12. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г (10 мкг пленки)	Концентрация г/100 г (20 мкг пленки)	Функция
Лекарственная композиция			
Дексмететомидина гидрохлорид	0,136	0,267	Активный агент
Гидроксипропилцеллюлоза, HPC-SSL (MM = 40 000)	0,301	0,593	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (MM = 140 000)	0,301	0,593	Пленкообразующее вещество
Синий № 1 FD&C, гранулир.	0,002	0,004	Краситель
Этиловый спирт в качестве растворителя	дост. колич.	дост. колич.	Растворитель
Композиция с полимерной матрицей			

Гидроксипропилцеллюлоза (MM = 140 000)	4,803	4,768	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза, HPC-SSL (MM = 40 000)	4,803	4,768	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (MM = 370 000)	28,809	28,601	Пленкообразующее вещество
Оттенок прочный изумрудно-зеленый (№ 06507)	0,129	0,128	Краситель
Сукралоза, качество USP- NF	0,993	0,985	Подсластитель
Масло перечной мяты, NF	2,104	2,089	Ароматизатор
Полиэтиленоксид (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (MM = 600 000)	57,618	57,202	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Вода в качестве растворителя	дост. колич.	дост. колич.	Растворитель

**[0263] (A) Процесс приготовления полимерной матрицы**

Полимерная смесь: Полиэтиленоксид и прочный изумрудно-зеленый оттенок смешивали в воде в течение по меньшей мере 180 минут при от около 1400 об./мин до около 2000 об./мин. Добавляли сукралозу, гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 140 К), гидроксипропилцеллюлозу, HPC-SSL (молекулярная масса 40 К) и гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 370 К) и смешивали в течение по меньшей мере 120 минут при от около 1600 об./мин до 2000 об./мин. В воду добавляли масло перечной мяты и полученную дисперсию затем добавляли к полимерной смеси и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут. Полученную смесь дополнительно перемешивали под вакуумом (248 торр) в течение по меньшей мере 30 минут при скорости 350 об./мин и при температуре 22,9 °С.

Станция нанесения покрытия: На размоточной стойке устанавливали рулон, и переднюю кромку пропускали через направляющие стержни и стержни нанесения покрытия. Защитную ленту располагали покрытой силиконом стороной вверх. Между стержнями нанесения покрытия сохраняли зазор в 40 миллиметров. В печи регулировали температуру до 70 °С, и конечную температуру сушки довели до 85 °С.

Процесс нанесения покрытия/сушки: Полимерную смесь выливали на ленту между направляющими стержнями и стержнями нанесения покрытия. Ленту медленно протягивали через стержни нанесения покрытия при постоянной скорости вручную до тех пор, пока на стержнях нанесения покрытия не оставалось жидкости. Ленту разрезали приблизительно на листы длиной около 12 дюймов с использованием безопасного ножа. Каждый лист помещали на сушильную пластину и прикрепляли на углах для предотвращения закручивания во время сушки. Листы высушивали в печи до тех пор, пока содержание влаги не становилось менее 5% (приблизительно 30 минут) и затем удаляли из сушильной пластины. Массу покрытия проверяли по критериям приемлемости и, если они выполнялись, листы затем складывали в стопки и помещали в конверт из фольги размером 34 дюйма x 40 дюймов, который защищали с помощью защитной ленты PET.

**[0264]** (b) Процесс приготовления раствора для размещения

Растворяли краситель синий FDC в этиловом спирте в течение по меньшей мере 180 минут. Добавляли дексмететомидина гидрохлорид к раствору этилового спирта при непрерывном перемешивании в течение 10 минут при от около 400 об./мин до около 800 об./мин. К смеси добавляли гидроксипропилцеллюлозу (40 К) и гидроксипропилцеллюлозу (140 К) и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут до тех пор, пока не растворялись все вещества.

**[0265]** (c) Процесс получения микроразмещенной матрицы

Раствор для размещения, полученный выше на стадии (B), набирали в пипетку до требуемого объема (определенному в соответствии с конкретной дозой лекарственного препарата конечного продукта). Размещали соответствующее количество (1,5 микролитров = приблизительно 5 микрограмм) раствора для размещения (например, в виде капель) на полимерную матрицу, полученную на стадии (A), и повторяли в общей сложности до 10 раз (т. е. 10 размещений/капель) с промежутком между каждым размещением для предотвращения объединения размещений/капель и обеспечения возможности дальнейшего разрезания пленки на отдельные единицы, содержащие лекарственное средство. Пленку первоначально нарезали на отдельные единицы с размерам 22 мм x 8,8 мм, содержащие одно размещение композиции, содержащей лекарственное средство. Нарезанные штамповкой микроразмещенные матрицы затем

сушили в печи на 70 °C в течение 10 минут и дополнительно разрезали штамповкой на 10 единиц, каждая единица содержала одно размещение содержащей лекарственное средство композиции.

**[0266]** (d) Упаковка

Каждую единицу без дефектов запечатывали по отдельности в пакет из фольги, который затем запаивали. Если запайка с помощью нагрева была приемлемой, то упаковку считали приемлемой единицей для коммерческого использования.

**[0267]** Аналогичным образом были получены другие единицы доз (например, пленки по 40 мкг, 60 мкг и 80 мкг) путем варьирования концентраций лекарственного средства, полимеров и красителя в содержащей лекарственное средство композиции. Например, пленки по 40 мкг, 60 мкг и 80 мкг готовили из содержащих лекарственное средство композиции, содержащих, соответственно, приблизительно 2х, 3х и 4х количества лекарственного средства, полимеров и красителя, которые имеются в композиции содержащей 20 мкг лекарственного средства, описанной в таблице 12 выше.

Состав 13

**[0268]** Таблица 13. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина HCL	0,33	Активное вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,99	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,99	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	29,90	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	59,79	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0269] Процесс: Все полимеры композиции с полимерной матрицей растворяли в воде при перемешивании, выливали через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушили ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленку. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 14

[0270] Таблица 14. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидин	0,34	Активное вещество
Хлорид натрия	0,10	Нейтрализующий рН агент
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,44	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,31	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,07	Ароматизатор
Сукралоза	0,98	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	27,16	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	54,33	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Глицин	3,76	Щелочной буфер
Гидроксид натрия	0,32	Нейтрализующий рН агент
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0271] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидин, хлорид натрия и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 15

[0272] Таблица 15. Дексмететомидин, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидин	0,34	Активное вещество
Хлорид натрия	0,10	Нейтрализующий рН агент
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	1,75	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,07	Ароматизатор
Сукралоза	0,98	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,53	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	27,16	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	54,33	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Глицин	3,76	Щелочной буфер
Гидроксид натрия	0,32	Нейтрализующий рН агент
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0273] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидин, хлорид натрия и гидроксипропилцеллюлозу (ММ = 140 000) содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 16

[0274] Состав готовили, как описано в таблице 16.

[0275] Таблица 16. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
<b>Лекарственная композиция</b>		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	2,09	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
<b>Композиция с полимерной матрицей</b>		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,29	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,58	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0276] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 17

[0277] Таблица 17. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,52	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	4,7	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	28,29	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,58	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0278] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 18

[0279] Таблица 18. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
<b>Лекарственная композиция</b>		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
<b>Композиция с полимерной матрицей</b>		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	18,845	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	18,845	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,58	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0280] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 19

[0281] Таблица 19. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	2,09	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	18,845	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	18,845	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	56,58	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0282] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в

лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 20

[0283] Таблица 20. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
<b>Лекарственная композиция</b>		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	2,09	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
<b>Композиция с полимерной матрицей</b>		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	19,27	Пленкообразующее вещество
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	75,00	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0284] Процесс: Все полимеры и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную

лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 21

[0285] Таблица 21. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
<b>Лекарственная композиция</b>		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
<b>Композиция с полимерной матрицей</b>		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Полиэтиленоксид (ММ = 600 000)	94,27	Пленкообразующее и мукоадгезивное вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0286] Процесс: Полиэтиленоксид и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяли дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушили в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

### Состав 22

[0287] Таблица 22. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина гидрохлорид	0,48	Активное вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	94,27	Пленкообразующее вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0288] Процесс: Гидроксипропилцеллюлозу и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозу содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волуметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

#### Состав 23

[0289] Таблица 23. Дексмететомидина гидрохлорид, размещенный на поверхности пленочной композиции с полимерной матрицей

Ингредиенты	Концентрация г/100 г	Функция
Лекарственная композиция		
Дексмететомидина	0,48	Активное вещество

гидрохлорид		
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 40 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	0,26	Пленкообразующее вещество
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 370 000)	1,57	Пленкообразующее вещество
Этанол	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)
Композиция с полимерной матрицей		
Масло перечной мяты	2,06	Ароматизатор
Сукралоза	0,97	Подсластитель
Прочный изумрудно-зеленый	0,13	Краситель
Гидроксипропилцеллюлоза (ММ = 140 000)	94,27	Пленкообразующее вещество
Очищенная вода	в достаточ. колич.	Растворитель (или жидкий носитель)

[0290] Процесс: Гидроксипропилцеллюлозу и другие ингредиенты композиции с полимерной матрицей растворяют в воде при перемешивании, выливают через фиксированный зазор на подложку из защитной ленты для образования пленки, а затем сушат ее в лабораторной печи при 70 °С в течение 30 минут. По отдельности растворяют дексмететомидина гидрохлорид и гидроксипропилцеллюлозы содержащей лекарственное средство композиции в этаноле на вихревой мешалке, а затем наносили (в виде капель) с помощью волюметрической пипетки на пленке. Размещенную лекарственную композицию сушат в лабораторной печи при 70 °С в течение пяти минут, чтобы получить тонкопленочный препарат.

## Пример 2

### Проникновение ex-vivo составов 1-13 примера 1 по сравнению с PRECEDEX<sup>®</sup>

[0291] Составы 1-13 оценивали на модели оромукозальных клеток в качестве посредника для абсорбции лекарственного средства (EpiOral<sup>™</sup>; MatTek Corp., г. Ашленд, Массачусетс, США) тканями для определения скорости и степени диффузии:

[0292] Использовали 24-луночные планшеты ORL-200 (MatTek Corp), содержащие тканевые культуры клеток ротовой полости в течение 1 дня после получения с последующим уравниванием в течение ночи в камере 5% CO<sub>2</sub>, установленной на

37 °C и относительную влажность 95%. Добавляли 300 микролитров TEER-буфера [DPBS, содержащего Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> и 3,6 мг/мл глюкозы] в каждую лунку в 24-луночном планшете и помещали в камеру CO<sub>2</sub> в течение ночи. Следующим утром тканевые вставки удаляли из TEER-буфера и помещали в новый 24-луночный планшет, содержащий 300 микролитров принимающей среды DPBS. Перед дозированием составами 1-13 и препаратом Precedex<sup>®</sup> измеряли TEER для каждой тканевой вставки для обеспечения жизнеспособности после уравнивания.

[0293] Каждую вставку предварительно увлажняли 25 микролитрами DPBS перед нанесением составов 1-13 и препарата Precedex<sup>®</sup> на донорскую сторону тканевой вставки с последующим нанесением дополнительных 25 микролитров DPBS на верхнюю часть каждого состава. Перед нанесением составов 1-13 на тканевые вставки, составы 2-13 вырезали штамповкой до размера 52,65 мм<sup>2</sup> и состав 1 вырезали штамповкой до размера 13,125 мм<sup>2</sup>. Единицы вырезали штамповкой для доставки предполагаемой дозы, как указано ниже.

[0294] Возвращали в инкубатор 24-луночный планшет, содержащий каждую тканевую вставку, на определенное время и затем удаляли из инкубатора после прохождения определенного времени. Тканевые вставки переносили на свежий 24-луночный планшет, содержащий 300 микролитров принимающей среды, и их возвращали в инкубатор для выдерживания дополнительного указанного времени. Переносили 300 микролитров принимающей среды из каждой лунки 24-луночного планшета во флаконы для ВЭЖХ и хранили в холодильнике (1 сутки) до анализа с помощью СВЭЖХ/МС. Данную экспериментальную последовательность повторяли для всех временных точек.

[0295] Результаты: в таблице 24 проиллюстрированы значения анализов и предполагаемые ППК (в нанограммах) составов 1-13 и препарата Precedex<sup>®</sup>. В таблице 24 дополнительно проиллюстрировано время распада составов 1, 2, 3, 7 и 13. В таблице 25 освещена диффузия составов 1-13 и препарата Precedex<sup>®</sup> и на ФИГ. 3 представлены данные диффузии наглядно для составов 1-7, 11 и Precedex<sup>®</sup>. Каждый из составов 1-10 и 12 продемонстрировали лучшие характеристики, чем Precedex<sup>®</sup>. Например, скорость и степень проницаемости дексметомидина через тканевую культуру клеток ротовой полости из составов 1-10 и 12 оказались в диапазоне от 1,5 до

4,5 раз по сравнению со скоростью и степенью проницаемости дексмететомидина из препарата Precedex®.

[0296] Таблица 24. Проиллюстрированы значения анализов, время распада и предполагаемые ППК составов 1-13 и препарата Precedex®

№состава.	Анализ (микрограмм)		Время распада (с)	Среднее нормализ. поступление (нг/см <sup>2</sup> )	Расчетная ППК (нг)
	Среднее	СО			
1	10,16	0,27	13	46 402	10 277
2	6,718	0,58	59	43 491	5673
3	8,975	0,86	83	61 954	8274
4	6,63	1,01	--		5936
5	6,51	1,75	--		5886
6	10,58	Н/Д	--		8209
7	6,84	1,14	64	Среднее поступление-103,319	5077
8	11,9	37,5	--		10 116
9	9,37	Н/Д	--		9171
10	9,74	Н/Д	--		8356
12	Анализ пленки на 20 мкг 20,432	1,54		Среднее нормализ. поступление из пленки на 10 мкг 46,644	Предполагаемая ППК (нг) пленка на 10 мкг 9061
13	2,725	1,37	35	43 113	2718
Precedex (100 мкг/мл)	-	-	Н/Д		4894
Сравнительный состав 11	8,402	1,20	--		1924

[0297] Таблица 25. Показана диффузия составов 1-13 (среднее кумулятивное количество) и Precedex® через мембрану культуры клеток ротовой полости

Время (ч)		0	0,08	0,25	0,5	0,75	1
Среднее кумулятивное количество (нг)	Состав 1 (10 мкг)	0	1378	3355	5019	6245	7137
	Состав 2 (10 мкг)	0	405	1402	2435	3262	3890
	Состав 3 (10 мкг)	0	132	1123	2615	3916	5197

Состав 4 (10 мкг)	0	384	1383	2481	3384	4044
Состав 5 (10 мкг)	0	279	1196	2340	3272	3971
Состав 6 (10 мкг)	0	721	1759	3586	5197	5810
Состав 7 (10 мкг)	0	348	1186	2120	2734	3354
Состав 8 (10 мкг)	0	611	2122	3838	5439	6690
Состав 9 (10 мкг)	0	801	1737	3207	4976	6120
Состав 10 (10 мкг)	0	530	1091	2364	4226	5408
Precedex® (100 мкл, 10 мкг)	0	159	727	1353	2200	2893
Состав 11 (10 мкг)	0	27,9	40	409	698	1035
Состав 12 (10 мкг)	0	426,5	1968,5	3679,7	5088,7	6210,5
Состав 13 (10 мкг)	0	183,7	657,7	1087,8	1476,8	1809

Предполагаемая ППК: оцененная площадь под кривой поступления/времени по полученным данным с использованием правила трапеций, которая соответствует общему количеству диффундировавшего лекарственного средства.

### Пример 3

#### Фармакокинетика у кроликов (исследование 1)

Описание исследуемых животных:

Вид: *Oryctolagus cuniculus*

Начальный возраст: Соответствие с массой

Пол: Мужской

Порода: Новозеландская белая

Начальная масса тела: ~ 1,5-4 кг

Повторы на лечение: N= 5 на группу дозирования, всего 30 кроликов (неперекрестное исследование)

Интервал вымывания: Минимум 3 суток вымывания

[0298] Дизайн исследования был следующим: в течение минимум 12 часов до начала исследования и через четыре часа после получения доз животных лишали пищи. Перед введением дозы животных взвешивали и распределяли по экспериментальным группам, стратифицированные в соответствии с массой тела. Рассчитывали индивидуальные дозы на основе масс тела, зарегистрированных в день введения дозы. Животных анестезировали изофлураном. Составы 1, 2, 3, 7 и 13 вводили животным под язык (с/л). Препарат Precedex<sup>®</sup> вводили через иглу-«бабочку», с последующей промывкой 1 мл физиологического раствора или посредством прямого укола в ушную вену. Образцы крови собирали до введения дозы и через 10 минут, 20 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа и 8 часов после введения дозы. Образцы крови стабилизировали и хранили холодными до анализа. Биоанализы проводили, используя C18RP-ВЭЖХ-МС. В образцах плазмы измеряли концентрации с использованием стандартного метода ЖХ/МС/МС против калибровочных кривых с минимумами из шести точек (N=1).

[0299] Дизайн исследования и параметры ФК для различных составов представлены в таблице 26 и таблице 27 соответственно.

Таблица 26. Изображен дизайн неперекрестного исследования

Номер группы	Исследуемое изделие	Путь введения дозы	Животные N=	Доза	Конц. введ. доз.	Объем введ. дозы	Носитель
1	Precedex <sup>®</sup>	в/в	5	1,5 мкг/кг	4,0 мкг/мл	0,375 мл/кг	0,9%NaCl
2	Состав 1	с/л	5	10 мкг	10 мкг	-	-
3	Состав 2	с/л	5	10 мкг	10 мкг	-	-
4	Состав 7	с/л	5	10 мкг	10 мкг	-	-
5	Состав 3	с/л	5	10 мкг	10 мкг	-	-
6	Состав 13	с/л	5	10 мкг	10 мкг	-	-

[0300] Таблица 27. Приведены сводные данные о средних фармакокинетических параметрах для дексмедетомидина гидрохлорида после внутривенного и сублингвального введения у самцов новозеландских белых кроликов со средней массой тела, находящейся в диапазоне от 2,96 до 3,34 кг

Дексмететомиди на гидрохлорид	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
	Precedex®	Состав 1	Состав 2	Состав 7	Состав 3	Состав 13
Путь	Внутривенное	Сублингвальное	Сублингвальное	Сублингвальное	Сублингвальное	Сублингвальное
Доза	1,5 мкг/кг	10 мкг				
$C_{\max}$ (пг/мл)	738	220	112	235	88,9	75,2
$T_{\max}$ (ч)	0,00	0,767	0,600	0,900	0,567	1,13
СВУ <sub>посл.</sub> (ч)	0,325	1,14	1,16	1,46	1,51	1,06
ППК <sub>посл.</sub> (ч·пг/мл)	161	359	149	426	151	92,6

$C_{\max}$ : максимальная концентрация в плазме;

$T_{\max}$ : время достижения максимальной концентрации в плазме;

СВУ<sub>посл.</sub>: среднее время удержания, рассчитанное до последнего наблюдаемого момента времени;

ППК<sub>посл.</sub>: площадь под кривой, рассчитанная до последнего наблюдаемого момента времени.

[0301] Сводные данные результатов: сублингвальные пленочные препараты (составы 1, 2 и 7) обеспечивали уровни экспозиции дексмететомидина гидрохлорида у кроликов, которые аналогичны в/в пути введения при нормализации по дозе. На основании средней массы животных 3,34 кг в группе 1, вводимая в/в болюсная доза составляла около 5 мкг. ППК для в/в введения препарата составляла 161 ч·пг·мл в исследовании на кроликах, в то время как сублингвальные пленочные препараты вводили дважды при дозе (10 микрограмм) дали двукратное увеличение ППК (диапазон 359–426 ч·пг·мл) по сравнению с в/в препаратом. Следовательно, доставка дексмететомидина гидрохлорида посредством пленок обеспечивает экспозицию, эквивалентную в/в дозе.

#### Пример 4

##### Фармакокинетика у кроликов (исследование 2)

Описание исследуемых животных:

Вид: *Oryctolagus cuniculus*

Начальный возраст: Соответствие с массой

Пол: Мужской

Порода: Новозеландская белая

Исходная масса тела: ~ 2,9-3,9 кг

Повторы на лечение: N= 8 на группу дозирования, всего 64 кроликов (неперекрестное исследование)

Интервал вымывания: Минимум 7 суток вымывания

Моменты времени отбора образцов крови: до введения дозы, через 5, 10, 20, 30 минут, 1, 2, 4 и 8 часов после введения дозы

**[0302]** Дизайн исследования был следующим: животных анестезировали изофлураном до введения дозы. Составы для дозирования вводили сублингвально (с/л) с помощью пленки или капель Precedex<sup>®</sup>, располагаемых в сублингвальном пространстве (под низом языка животного). Микроразмещенные пленки в группах дозирования наносили сублингвально с буквой «P», обращенной кверху (вне ткани слизистой оболочки). Животных в группе, получавшей инъекционную дозу Precedex<sup>®</sup>, анестезировали с помощью изофлурана и вводили Precedex с 0,9% NaCl посредством шприца и иглы 25-го калибра в крайнюю ушную вену. Определять зависимость от времени начинали с размещения исследуемого препарата (T0). Животных оставляли анестезированным и в стерильном положении с головами, поддерживаемыми в течение 30 минут, чтобы гарантировать, что доза ТА не переместится (T0-T30). После периода дозирования сублингвальное пространство не было очищалось, и животных высвобождали (T30).

**[0303]** Образцы крови собирали у кроликов через ушные сосуды, яремную вену или другие подходящие сосуды посредством прямой пункции вены, а затем помещали в охлажденные полипропиленовые пробирки, содержащие K2EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы поддерживали при охлаждении на протяжении всей обработки. Образцы крови центрифугировали при 4 °C и 3000xg в течение 5 минут. Затем плазму переносили в охлажденную маркированную полипропиленовую пробирку, помещали на сухой лед и хранили в морозильной камере, поддерживаемой при температуре от -60 °C до -80 °C.

Образцы плазмы:

**[0304]** Образцы цельной крови (~ 2,0 мл) собирали у кроликов через яремную вену или другой подходящий сосуд в соответствующие моменты времени и помещали в пробирки, содержащие K2EDTA в качестве антикоагулянта, и переворачивали их несколько раз для перемешивания. Образцы крови центрифугировали при температуре 4 °C при 3000xg в течение 5 минут. Все образцы поддерживали охлажденными на протяжении всей обработки. Полученные образцы плазмы переносили в полипропиленовые пробирки и помещали в морозильную форму для поддержания от -60 до -80 °C до перевозки в биоаналитические лаборатории спонсора для проведения анализа.

**[0305]** Дизайн исследования и параметры ФК для различных составов представлены в таблице 28 и таблице 29 соответственно.

**[0306]** Таблица 28. Изображен дизайн неперекрестного исследования

Исследуемый препарат	Тип пленки	№ состава	Описание
Микро размещенная -1	Микро размещенная	Идентичный составу 12 по композиции	С/л пленка, содержащая 1,47 мкг дексмететомидина
Микро размещенная -2	Микро размещенная	Идентичный составу 12 по композиции	С/л пленка, содержащая 2,94 мкг дексмететомидина
Микро размещенная -3	Микро размещенная	Идентичный составу 12 по композиции	С/л пленка, содержащая 5,88 мкг дексмететомидина
Микро размещенная -4	Микро размещенная	Идентичный составу 12 по композиции	С/л пленка, содержащая 8,82 мкг дексмететомидина
Монолитная 1	Монолитная	Идентичный составу 1 по композиции	С/л пленка, содержащая 5,88 мкг дексмететомидина
Монолитная 2	Монолитная	Идентичный составу 1 по композиции	С/л пленка, содержащая 8,82 мкг дексмететомидина
Precedex (100 мкг/мл)	Раствор для с/л капель	Эталонные с/л капли	С/л раствор, содержащий 100 мкг/мл дексмететомидина
Precedex (4 мкг/мл)	Раствор для в/в инъекции	Эталонная инъекция	4 мкг/мл дексмететомидина раствор для в/в инъекции
Результаты периода 2 (минимум 7-суток вымывания)			
Precedex (4 мкг/мл)	Раствор для в/в инъекции	Эталонная инъекция	4 мкг/мл дексмететомидина раствор для в/в инъекции
Precedex (4 мкг/мл)	Раствор для в/в инъекции	Эталонная инъекция	4 мкг/мл дексмететомидина раствор для в/в инъекции
Precedex (4 мкг/мл)	Раствор для в/в инъекции	Эталонная инъекция	4 мкг/мл дексмететомидина раствор для в/в инъекции

[0307] Таблица 29. Изображены средние арифметические значения результатов фармакокинетических исследований от с/л введения дексмететомидиновых пленок или препарата Precedex®

Параметры	Микро-размещенная пленка 1 С/л пленка, содержащая 1,47 мкг дексмететомидина	Микро-размещенная пленка 2 С/л пленка, содержащая 2,94 мкг дексмететомидина	Микро-размещенная пленка 3 С/л пленка, содержащая 5,88 мкг дексмететомидина	Микро-размещенная пленка 4 С/л пленка, содержащая 8,82 мкг дексмететомидина	Монолитная пленка 1 С/л пленка, содержащая 5,88 мкг дексмететомидина	Монолитная пленка 2 С/л пленка, содержащая 8,82 мкг дексмететомидина	Precedex с/л
Доза (мкг/кг)	0,471	0,939	1,79	2,65	1,83	2,70	2,71
$C_{max}$ (нг/мл)	0,157	0,112	0,119	0,315	0,142	0,205	0,290
$T_{max}$ (ч)	1,06	1,56	0,833	1,25	0,667	0,688	0,396
ППК <sub>посл.</sub> л. (ч·нг/мл)	0,145	0,094	0,206	0,618	0,224	0,344	0,335
$C_{max}/дозу$	0,333	0,119	0,066	0,119	0,078	0,076	0,107
ППК <sub>посл.</sub> л./дозу	0,308	0,100	0,115	0,233	0,122	0,127	0,124
F%	110%	52,2%	70,5%	83,4%	63,4%	45,6%	44,2%

2 F% рассчитывали с использованием индивидуальных данных в/в введения животным в качестве перекрестного исследования.

**[0308]** Результаты: системная экспозиция дексмететомидина после сублингвального дозирования показала числовую тенденцию для более высоких экспозиций при повышенных дозах от микро-размещенных матричных пленок 2, 3 и 4. Микро-размещенная матричная пленка 1 показала более высокие значения, чем пропорциональные  $C_{max}$  и ППК<sub>посл.</sub> по сравнению с микро-размещенными матричными пленками 2-4. Монолитные пленки 1 и 2 показали приблизительно пропорциональное дозе увеличение  $C_{max}$  и ППК<sub>посл.</sub>. Системная экспозиция дексмететомидина после сублингвального дозирования показала числовую тенденцию для более высоких экспозиций при повышенных дозах от микро-размещенных матричных пленок 2, 3 и 4.

Микроразмещенная матричная пленка 1 показала более высокие значения, чем пропорциональные  $C_{\max}$  и ППК<sub>посл.</sub> по сравнению с микроразмещенными матричными пленками 2-4. Монолитные пленки 1 и 2 показали приблизительно пропорциональное дозе увеличение  $C_{\max}$  и ППК<sub>посл.</sub>. Полученные значения F% для с/л пленок показали более высокие результаты по сравнению с дозированием с/л Precedex. Микроразмещенные матричные пленки 1 и 4, которые показали в 2,5 и 1,9 раза более высокие F% по сравнению с дозированием с/л Precedex, что может объясняться отсутствием перекрестных данных по в/в введению для животных в этих группах.

### Пример 5

#### Оценка пленок

[0309] Таблица 30. Состав 12 оценен по различным параметрам, включая исследования стабильности и результаты

Параметры	Описание	Состав 12	
		10 мкг	20 мкг
Доза (мкг)			
Внешний вид	Зеленая прямоугольная тонкая пленка с одним синим пятном	Соответствует	Соответствует
Размер (мм)	Ширина: 22 мм±1,5 мм Длина: 8,8 мм±0,5 мм	Ширина - 22,3 мм Длина - 9,2 мм	Ширина - 22,2 мм Длина - 9,1 мм
Анализ (%)	90%-110%	105,3%	101,0%
Однородность дозирования (%) (среднее)	USP<905> Стадия 1-10 из 10 образцов $AV \leq 15$ Стадия 2 (при необходимости) - 30 из 30 образцов $AV \leq 25$	Среднее (10) : 105,8% AV:10	Среднее (10) : 99,4% AV:7
Родственные примеси	Гидроксимедетомидин (1-(2,3-диметиламинофенил)-1-(1H-имидазол-5-ил)этанол) $\leq 1,0\%$	Н/О	Н/О
	N-Бензилгидроксимедетомидин (1-(1-бензил-1H-имидазол-5-ил)-1-(2,3-диметилфенил)этанол) $\leq 1,0\%$	Н/О	Н/О
	Этилмедетомидин (5-[1-	Н/О	Н/О

	(2,3-диметиламинофенил)-этил]-1-этил-1H-имидазол) $\leq 1,0\%$		
	N-Бензилмедетомидин (1-бензил-5-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1H-имидазол) $\leq 1,0\%$	H/O	H/O
	N-Бензилвиниловый аналог (1-бензил-5-[1-(2,3-диметилфенил)винил]-1H-имидазол) $\leq 1,0\%$	H/O	H/O
	Любой не установленный продукт деградации $\leq 1,0\%$	H/O	H/O
	Общее содержание продуктов деградации $\leq 5,0\%$	0,0%	H/O
Растворение	( $Q \geq 80\%$ за 15 минут)	104,2%	102,3%
Время распада	(USP<701> не более 3 минут)	Соответствует	Соответствует
Прочность на разрыв (г)	--	Среднее (n=3): 605,891 г	Среднее (n=3): 503,286 г
Мукоадгезия (г) (средняя пиковая сила)	--	Средняя пиковая сила (n=3): 436,011 г	Средняя пиковая сила (n=3): 105,937 г
Мукоадгезия (г*с) (средняя ППК)	--	Средняя ППК (n=3): 21,739 г*сек	Среднее ППК (n=3): 4,702 г*с
Активность воды	$\leq 0,75 A_w$	Среднее (n=3): 0,44	Среднее (n=3): 0,37
Микробиологическая чистота	Общее количество микроорганизмов $< 200$ КОЕ/пленку	$< 200$ КОЕ/пленку (10 пленок)	$< 200$ КОЕ/пленку (10 пленок)
	Всего суммарное число дрожжей и плесн. грибов $< 20$ КОЕ/пленку	$< 20$ КОЕ/пленку (10 пленок)	$< 20$ КОЕ/пленку (10 пленок)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Отсутствует/10 единиц	H/O	H/O
	<i>Staphylococcus aureus</i> Отсутствует/10 единиц	H/O	H/O

[0310] Данные о стабильности: состав 1 (монолитная пленка) и состав 12 [микроразмещенная матричная пленку (60 мкг)] упаковывали по отдельности в пакеты из фольги. Пленки испытывали на стабильность, подвергая упакованные пленки

воздействию температур 25 °С и 40 °С. Через 6 месяцев оценивали пленки в отношении различных параметров. Результаты представлены в таблице 31 и таблице 32.

[0311] Таблица 31. Представлены данные о стабильности для микроразмещенной матричной пленки (состав 12)

Параметры	Описание	Сублингвальная пленка с 60 мкг дексмететомидина							
		Микроразмещенная пленка, хранившаяся при 25 °C/60% ОВ				Микроразмещенная пленка, хранившаяся при 40 °C/75% ОВ			
		0 месяцев	1 месяцев	3 месяца	6 месяца	0 месяцев	1 месяцев	3 месяца	6 месяца
		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Внешний вид	Зеленая прямоугольная пленка с одним пятном	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Анализ	90% - 110%	100,6%	98,2%	102,3%	99,4%	100,6%	102,2%	98,8%	94,3%
Родственные примеси	Гидроксимететомидин ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	N-Бензилгидрокси-мететомидин ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	Этил-мететомидин ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	N-Бензил-мететомидин ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	N-Бензилвиниловый аналог ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	Любой неустановленный продукт деградации ≤ 1%	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
	Общее содержание продуктов деградации ≤ 5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Растворение	Q ≥ 80% за 15 мин	97,1%	97,0%	94,8%	99,6%	97,1%	95,2%	93,8%	96,1%
Распадение	USP <701> не более 3 мин	36-169 с	59-122 с	24-97 с	9-36 с	36-169 с	20-107 с	26-107 с	4-31 с



Анализ	89,4	Не проводилось	88,0	85,6	89,4	77,0	71,8	71,9
Родственные примеси								
Гидроксиметодетомидин	Н/О	Не проводилось	Н/О	0,3	Н/О	0,7	0,5	0,3
Н-Бензилгидрокси-мететомидин	Н/О	Не проводилось	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Этилмететомидин	Н/О	Не проводилось	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Н-Бензилмететомидин	Н/О	Не проводилось	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Н-Бензилвиниловый аналог	Н/О	Не проводилось	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Неустановленная примесь А (винилмететомидин)	Н/О	Не проводилось	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	0,2	0,8
Общее количество примесей	0,0	Не проводилось	Н/О	0,3	Н/О	0,7	0,7	0,8
Растворение через 15 минут	87,1	Не проводилось	Н/О	64,7	87,1	71,1	Н/Д	79,4
Распадение (с)	35,00	24,33	19,00	17,00	35,00	8,33	10,00	11,30
Прочность на растяжение (г)	482,27	472,37	662,84	428,79	482,27	18,3	14,22	14,46
Мукоадгезия (г)	1646,85	1004,67	1228,72	882,54	1646,85	836,64	791,90	762,82

[0313] Вывод: микроразмещенные матричные пленки, как подтверждено примером состава 12, более стабильными, чем монолитные пленки, как подтверждено примером состава 1, при хранении при 25 °C и 40 °C в течение 6 месяцев.

**Пример 6. Рандомизированное, односторонне слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 1 с однократными возрастающими дозами определения фармакокинетики, безопасности и переносимости дексмететомидиновой сублингвальной пленки (состав 12) у здоровых взрослых добровольцев**

[0314] Это было рандомизированное, одностороннее слепое, плацебо-контролируемое, с однократными возрастающими дозами исследование фармакокинетики, безопасности и переносимости с 4 группами дозирования на здоровых взрослых (18-65 лет) мужчинах и женщинах. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен в институциональном наблюдательном совете исследовательского(-их) центра(-ов). Это исследование проводили в соответствии с Хельсинской декларацией и Надлежащими клиническими практиками (GCP) ICH.

[0315] Четыре (4) дозы оценивали исходя из трех доз пленок 10 мкг, 40 мкг и 60 мкг: 10 мкг, 20 мкг (2 пленки × 10 мкг), 40 мкг и 60 мкг в когорте 1, 2, 3 и 4 соответственно. Все соответствующие критериям участники, которые ранее прошли скрининг, прибывали в отделение клинических исследований (CRU) за день до поступления и базовой оценки. Их поселяли в CRU в течение 4 суток (день -1, 1, 2 и 3) и выписывали на день 4, и в течение этого времени они находились под медицинским наблюдением. Оценку перед получением дозы всех участников выполняли примерно между 07:00 и 09:00 часами после в голодания в течение ночи по меньшей мере 8 часов. Участникам давали свободный доступ к питьевой воде до по меньшей мере одного часа до введения дозы. Вставляли венозный катетер для того, чтобы обеспечить отбор проб для ФК. В начале каждой сессии исследования однократную дозу дексмететомидиновой сублингвальной пленки (состав 12) вводили сублингвально допущенным к информации персоналом. Дексмететомидиновую сублингвальную пленку удерживали в сублингвальной полости до растворения. Оценки проводились каждые 5 минут в течение первых 15 минут, а затем каждые 15 минут для определения времени растворения пленки. Отслеживали показатели ЭКГ, АД и насыщения кислородом согласно графика. Участникам разрешали пить воду по желанию, по меньшей мере через 1 час после введения лекарственного средства. Стандартные приемы пищи

предлагали приблизительно через 4, 8 и 12 часов после дозирования с дексмететомидиновой сублингвальной пленкой. После отбора образцов плазмы в течение 24 часов после введения дозы дексмететомидиновой сублингвальной пленки продолжали выполнение оценок безопасности и переносимости до утра дня 4 (день выписки), и снова повторяли на день 5, день  $7 \pm 1$  и день  $14 \pm 2$ . Образцы крови отбирали непосредственно перед введением дозы (исходный уровень) и через 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 минут. Дополнительные образцы крови отбирали через 5, 6, 8, 10, 12 и 24 часов после введения дозы для получения, в целом, 16 моментов времени отбора ФК образцов.

Количество участников

**[0316]** В исследовании оценивали увеличение доз дексмететомидиновой сублингвальной пленки (состав 12) в 4 когортах здоровых взрослых участников. В первых двух когортах (когорта 1 и когорта 2), включали двенадцать (12) новых участников на когарту, рандомизировали в соотношении 2:1, т. е. 8 человек получали дексмететомидиновую пленку и 4 получали пленку плацебо.

**[0317]** Участники, которые получали активное лечение и завершили лечение в когорте 1, т. е. не прерывали или не прекращали, получали активное лечение в когорте 3. В дополнение к участникам, которые переходили из когорты 1 в когарту 3, шесть новых участников были включены в когарту 3. Аналогичным образом, участники, которые получали активное лечение и завершили лечение в когорте 2, т. е. не прерывали или не прекращали, получали активное лечение в когорте 4. В дополнение к участникам, которые переходили из когорты 2 в когарту 4, шесть новых участников были включены в когарту 4.

**[0318]** Участники, которые прекратили прием плацебо в когортах 1 и 2, были заменены пациентами для получения плацебо, после их перехода, т. е. в случае когда участники плацебо выбыли при переходе из когорты 1 в когарту 3 или из когорты 2 в когарту 4, добавлялись дополнительные новые участники для увеличения общего количества участников до четырех (4) человек в группах плацебо когорты 3 и когорты 4.

**[0319]** Критерии включения:

1. Здоровые мужчины и небеременные пациентки/не кормящие грудью женщины в возрасте от 18 до 65 лет, включая обе категории
2. Участники, которые были способны дать письменное информированное согласие на участие в исследовании
3. Участники, которые имели массу тела  $\geq 50$  кг с индексом массы тела (ИМТ) в диапазоне 19–30 кг/м<sup>2</sup>, включая обе категории
4. Участники, прошедшие физикальное обследование и проверку жизненно важных функций, которые определены PI или уполномоченным сотрудником находящимися в пределах нормы
5. Участники, результаты клинических лабораторных тестов которых (полный анализ крови, химический анализ крови и анализ мочи) находились в пределах нормы или являлись клинически приемлемы для PI или уполномоченного сотрудника
6. Участники, которые были достаточно физически здоровы для получения с/л дозы дексметомидиновой сублингвальной пленки и переносят сонливость, по мнению PI или уполномоченного сотрудника
7. Участники, которые бегло говорили на английском и имели возможность понимать письменные и вербальные протокольные требования на английском языке
8. Участники, которые желали и были способны находиться в ограниченных условиях в CRU в течение приблизительно 4-5 дней на когарту дозирования и соблюдают схему исследования и требования исследования.
9. Участники, которые получили надежный внутрисосудистый доступ, из которого был отбирали образцы крови.
10. Мужчины, если они не вазэктоминизированы, должны дать согласие на использование презерватива со спермицидом или воздержаться от половых сношений во время исследования и в течение 3 месяцев после прекращения приема лекарственного средства.

11. Участник мужского пола не должен быть донором спермы, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

12. Для участников женского пола с детородным потенциалом участник должен быть согласен практиковать клинически принятый способ контроля рождения не менее чем за 30 дней до первого введения исследуемого препарата, во время исследования и в течение по меньшей мере 30 дней после последней дозы исследуемого препарата.

13. Для женщин без детородного потенциала участник был хирургически стерилизован (т. е. подвергнулся гистерэктомии, двусторонней овариэктомии или перевязки маточных труб) или в состоянии менопаузы (по меньшей мере 1 год без месячных), что подтверждено уровнями ФСГ.

#### [0320] Критерии исключения

1. Участники с анамнезом аллергической реакции или непереносимости исследуемого лекарственного средства или родственных примесей и добавок.

2. Участники с анамнезом хирургической операции в течение 4 недель скрининга

3. Участники с анамнезом значительного травматического повреждения головного мозга

4. Участники с анамнезом зависимости от алкоголя или от лекарственных средств по критериям диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам IV в течение 6-месячного периода до включения в исследование.

5. Участники с анамнезом наличия клинически значимых психических заболеваний задержки умственного развития, пограничное расстройство личности, тревожного расстройства или органического мозгового синдрома

6. Участники с анамнезом ортостатической гипотензии (т. е. устойчивого снижения систолического АД (САД) по меньшей мере 20 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД) 10 мм рт. ст., или и то и другое, в течение 3 минут стояния или положения с головой вверх до по меньшей мере 60° в наклонном стенде) и высокий тонус блуждающего нерва

7. Участники, которые регулярно потребляют большие количества ксантинсодержащих веществ (т. е. более 5 чашек кофе или эквивалентных количеств ксантинсодержащих веществ в день).
8. Участники, которые были на поддерживающих препаратах, которые могут ингибировать или индуцировать фермент CYP2A6, и других препаратов, как указано в приложении 15.1.
9. Участники, которые получали дексмететомидин или другие альфа-2-агонисты в пределах 1 недели от даты исследования.
10. Участники, у которых клинически значимые приступы апноэ во сне или хроническая обструктивная болезнь легких или астма в анамнезе
11. Участники с суицидальной склонностью по решению PI или уполномоченного сотрудника
12. Участники с аномальными результатами клинико-лабораторных анализов (в том числе положительные на гепатит В, гепатит С, ВИЧ), если они не излечены до состояния ремиссии.
13. Участники с аномальными показателями жизненно важных функций по решению PI или уполномоченного сотрудника, если они не излечены до состояния ремиссии.
14. Участники были включены в еще одно клиническое исследование (например, лабораторная или клиническая оценка) или получали исследуемое лекарственное средство в последние 30 дней (или в течение 5 периодов полувыведения исследуемого лекарственного средства, если прошло > 30 дней).
15. Участники, которые имели частота сердечных сокращений в покое <65 ударов в минуту или САД <110 мм рт. ст. или >140 мм рт. ст. или ДАД <70 мм рт. ст., или > 100 мм рт. ст. при скрининге и до введения дозы. Имеется свидетельство клинически значимого нарушения при ЭКГ в 12 отведениях. Субъекты, которые ранее не соответствовали критериям включения в исследование во время скринингового визита или на 1 сутки перед введением дозы из-за исключения 15 по частоте сердечных

сокращений в покое <70 ударов в минуту, но не <65 ударов в минуту, могут быть отобраны скринингом повторно.

16. Участники с аномальной анатомией ротовой полости/щек, воспалением или патологией, которые, по мнению PI, могут влиять на с/л введение лекарственного средства и абсорбцию.

17. Участники с печеночной недостаточностью или у которых имеется печеночная дисфункция, определяемая как анамнез печеночной дисфункции и значения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), превышающие нормальные в 2 раза, за последние 6 месяцев до введения исследуемого лекарственного средства.

18. Участники, у которых были донорами крови в течение 30 дней до скрининга или были донорами плазмы в течение 7 дней до скрининга.

19. Участник, который входил в состав персонала исследования или являлся членом семьи персонала исследования.

**[0321]** Продолжительность исследования: 39-42 дней.

**[0322]** Дозирование

Когорта 1, когорта 2, когорта 3 и когорта 4 получали 10 мкг, 20 мкг (2 пленки x 10 мкг), 40 мкг и 60 мкг дозы дексмететомидиновых сублингвальных пленок (состав 12) и сопровождающих пленок плацебо, соответственно. За исключением первой когорты дозирования (10 мкг дозы) каждый последующий уровень дозы был утвержден после проверки безопасности предыдущей когорты дозирования. Дозирование для каждой когорты проводилось только один раз. Внешний вид дексмететомидиновой сублингвальной пленки (наличие точки) отличался от плацебо.

**[0323]** Конечные точки

1. Площадь под кривой (ППК<sub>0-12</sub>, ППК<sub>0-24</sub>, ППК<sub>0-∞</sub>) в течение от 0 до 12 часов и 0-24 часов после введения дозы для концентрации дексмететомидина в плазме, пиковая концентрация дексмететомидина в плазме (C<sub>max</sub>), время до достижения пикового уровня концентрации дексмететомидина (T<sub>max</sub>), конечный период полувыведения

(t<sub>1/2</sub>) дексмететомидина, объем распределения дексмететомидина и клиренс Дексмететомидин (CL).

**[0324]** Результаты

Таблица 33. Обобщены фармакокинетические параметры сублингвальной пленки с 10 микрограммами дексмететомидина у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с 10 микрограммами дексмететомидина					
Идентификатор субъекта	С <sub>max</sub> (нг/л)	T <sub>max</sub> (ч)	t <sub>1/2</sub> (ч)	ППК <sub>посл.</sub> (ч*нг/л)	ППК <sub>0-беск.</sub> (ч*нг/л)
1001	37,94	1,5	2,06	179,19	201,32
1002	18,27	1,00	1,17	49,45	58,27
1005	33,28	2,00	1,86	116,63	140,07
1007	35,74	2,00	2,95	142,22	168,59
1009	24,15	3,02	2,70	102,76	147,74
1011	30,87	1,00	2,75	114,35	138,82
1012	24,53	1,50	2,58	98,28	132,11
1016	35,19	2,00	1,24	119,28	129,17
N	8	8	8	8	8
Среднее	29,996	1,752	2,163	115,271	139,512
СО	6,930	0,659	0,693	37,049	40,525
КВ%	23,1	37,6	32,0	32,1	29,0
Мин.	18,27	1,00	1,17	49,45	58,27
Медиана	32,08	1,75	2,32	115,49	139,45
Макс.	37,94	3,02	2,95	179,19	201,32
Геометрическое среднее	29,214	1,648	2,051	109,219	132,838
Геометрический КВ%	25,79	39,08	37,61	38,59	37,6

**[0325]** Таблице 34. Обобщены фармакокинетические параметры сублингвальной пленки с 20 микрограммами дексмететомидина у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с 20 микрограммами дексмететомидина					
Идентификатор субъекта	С <sub>max</sub> (нг/л)	T <sub>max</sub> (ч)	t <sub>1/2</sub> (ч)	ППК <sub>посл.</sub> (ч*нг/л)	ППК <sub>0-беск.</sub> (ч*нг/л)
2001	0,00			0,00	0,00
2003	83,08	1,00	2,2	359,59	389,48
2004	65,17	2,00	1,72	259,5	279,49
2007	84,90	1,50	1,60	401,79	416,92
2011	70,76	2,00	1,85	309,75	337,01
2013	85,92	1,00	1,85	307,97	330,48
2016	42,34	3,00	1,97	198,79	225,81
2106	66,75	1,50	1,57	283,34	301,60

N	8	7	7	8	8
Среднее	62,365	1,714	1,824	265,092	285,099
СО	28,982	0,699	0,221	123,337	129,906
КВ%	46,5	40,8	12,1	46,5	45,6
Мин.	0,00	1,00	1,57	0,00	0,00
Медиана	68,76	1,50	1,85	295,66	316,04
Макс.	85,92	3,00	2,20	401,79	416,92
Геометрическое среднее		1,601	1,813		
Геометрический КВ%		41,30	11,95		

[0326] Таблице 35. Обобщены фармакокинетические параметры сублингвальной пленки с 40 микрограммами дексмететомидина у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с 40 микрограммами дексмететомидина					
Идентификатор субъекта	С <sub>max</sub> (нг/л)	T <sub>max</sub> (ч)	t <sub>1/2</sub>	ППК <sub>посл.</sub> (ч*нг/л)	ППК0-беск. (ч*нг/л)
3011	140,25	1,00	1,78	685,15	709,61
3012	78,69	2,00	2,00	427,97	461,18
3013	97,01	1,07	1,76	292,84	310,29
3023	126,60	1,00	1,86	493,89	508,98
3026	135,02	1,50	1,38	482,44	499,41
3032	78,06	2,00	3,38	378,67	439,85
3114	167,99	1,00	2,05	777,66	806,08
3131	123,52	2,02	2,42	600,88	627,60
4001	109,62	1,00	1,82	419,51	446,40
4022	204,03	1,00	1,82	664,47	704,50
4026	123,68	2,00	1,83	507,83	534,00
4130	143,95	2,00	1,97	772,97	798,78
N	12	12	12	12	12
Среднее	127,368	1,465	2,007	542,024	570,557
СО	35,794	0,495	0,496	157,144	156,810
КВ%	28,1	33,8	24,7	29,0	27,5
Мин.	78,06	1,00	1,38	292,84	310,29
Медиана	125,14	1,28	1,85	500,86	521,49
Макс.	204,03	2,02	3,38	777,66	806,08
Геометрическое среднее	122,839	1,389	1,961	520,580	550,254
Геометрический КВ%	28,87	35,22	21,81	30,84	29,15

[0327] Таблица 36. Оценивание показателей по шкале RASS в первые 2 часа. Фармакодинамическая популяция

Параметры	10 мкг	20 мкг	40 мкг	Плацебо
Оцениваемые пациенты по RASS	8	8	12	14
Количество пациентов, которые достигли по меньшей мере оценки RASS -1 в любой момент в течение первых 2 часов	2	4	4	3
Количество пациентов, которые достигли оценки RASS -2 в любой момент в течение первых 2 часов	1	0	0	1

[0328] Результаты: данные, приведенные в таблицах 33-35, отражают пропорциональную дозе фармакокинетику. Эти данные ясно показывают, что фармакодинамические эффекты длятся в течение от 4 до 6 часов, что согласуется с оптимальным окном лечения. Концентрации дексмететомидина в плазме быстро увеличиваются после размещения пленочного состава и достигают величин экспозиции в плазме, необходимых для получения фармакодинамического эффекта. Период полувыведения состава 12 дексмететомидиновой сублингвальной пленки сопоставим с введенным в/в дексмететомидином. На Фиг. 4 отображено среднее значение логарифмической концентрации дексмететомидина в плазме в зависимости от времени для сублингвальной пленки с 10, 20 и 40 мкг дексмететомидина (полулогарифмическая шкала) и четко демонстрирует, что 70-80% средних концентраций достигались в течение до 1 часа после введения дексмететомидиновой пленки. Дополнительные данные показали, что сублингвальная тонкая пленка с дексмететомидином (состав 12) была безопасной и хорошо переносилась без серьезных нежелательных явлений. Все нежелательные явления были временными и легкими (ниже степени тяжести 2), за исключением умеренной головной боли (2 в группе плацебо), умеренного снижения систолического/диастолического давления (1 в группе плацебо) и умеренного головокружения (2 субъекта в группе, получавшей дозу 40 мкг, с ортостатическими изменениями). Только сонливость и головокружение наблюдали с частотой

встречаемости более 1-2 субъекта на группу, таким образом, не обнаружено явного седативного эффекта по сравнению с плацебо. Наиболее частым нежелательным явлением была сонливость, наблюдаемая с частотой, аналогичной плацебо. Более низкие частоты встречаемости головокружения были зарегистрированы во всех группах, и частота была больше чем у плацебо для группы, получавшей дозу 40 мкг. Исследование продемонстрировало, что средние значения сердечно-сосудистых изменений не были клинически значимыми, а максимальная переносимая доза не была достигнута. Данные дополнительно отображены на фигурах 5-11.

**Пример 7. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы Ib с многократными возрастающими дозами для определения эффективности, фармакокинетики и безопасности дексмететомидиновой сублингвальной пленки в отношении ажитации, связанной с шизофренией**

[0329] На первом этапе проводили адаптивную оценку режимов с возрастающей дозой 20 мкг, 60 мкг и 120 мкг, с вариантом для тестирования другой дозы следует наблюдать сигнал о безопасности или переносимости. В каждую когорту были включены взрослые мужчины и женщины с острой ажитацией, связанной с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным расстройством. Исследователи выбрали повторение дозы 20 мкг через 1 час после начального применения.

[0330] Группы и вмешательства (таблица 37)

Группы	Вмешательство
Препарат сравнения плацебо: плацебо Сублингвальная пленка без активного лекарственного средства; однократное введение	Лекарственное средство: пленка плацебо Пленка плацебо для дексмететомидина гидрохлорида
Экспериментальная доза: 20 микрограмм Сублингвальная пленка, содержащая 20 микрограмм дексмететомидина; однократное введение с повторной дозой через 1 час	Лекарственное средство: сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидина гидрохлорид Введение: сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидин для лечения ажитации, связанного с шизофренией
Экспериментальная доза: 60 микрограмм Сублингвальная пленка, содержащая 60	Лекарственное средство: сублингвальная пленка, содержащая

микрограмм дексмететомидина; однократное введение	дексмететомидина гидрохлорид Введение: сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидин для лечения ажитации, связанной с шизофренией
Экспериментальная доза: 120 микрограмм 2 сублингвальные пленки, каждая из которых содержит 60 микрограмм дексмететомидина; однократное введение 2 пленок	Лекарственное средство: сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидина гидрохлорид Введение: сублингвальная пленка, содержащая дексмететомидин для лечения ажитации, связанной с шизофренией

[0331] Слепые периодические обзоры данных о безопасности проводили на постоянном основании для обзора всех закрепленных субъектов, которым вводили дозы и по мере получения доступных данных. Позволяли выполнять повышение дозы, только если проблема безопасности или переносимости не становилась очевидной при периодическом регулярном обзоре безопасности. Каждому исследовательский центру закрепляли небольшое количество из каждой когорты дозирования в методе увеличения, но слепого, так что данная когорта была сбалансирована между центрами, чтобы учесть влияние субъект-центр и изменчивость между оценивающими специалистами. Пациенты в центре были определены в когорту с самой низкой дозой с последующими назначениями пациентов, отнесенных к увеличивающимся дозам. Это последовательное повышение с адаптивным вовлечением обеспечивает безопасность для субъектов; когорта с самым низким дозированием завершает включение первой, когорты с более высокими дозами завершают комплектование последними. Если субъект не отвечает на лечение, исследователь может повторять дозу так, что субъект получает второе введение (и никаких дополнительных) одной и той же рандомизированной дозы, тем самым проверяя безопасность/эффективность приема двух доз, разделенных на 1 час, что приблизительно соответствует дозированию перед началом участия когорты со следующим уровнем дозы. Последовательные включения субъектов в когорту высокой дозы позволяет быстрее прекращать введение доз, воздействуя только на минимальное количество субъектов, что должно обеспечивать наблюдение безопасности или переносимости в условиях ограничения доз. Кроме того, на основании слепых анализов, объединяющих данные ФК, экспозиции и безопасности/переносимости, всех субъектов и доз может быть изменена схема дозирования (например, повторная дозировка может быть прекращена или разрешена

только после прошедшего времени) или может быть выбрана отличающаяся доза для проверки гипотезы, что (обычно более низкая) схема дозирования лучше переносится.

**[0332]** Соответствующие критериям пациенты были рандомизированы для приема дексмететомидиновой сублингвальной пленки (состав 12) или плацебо. В начале каждой сессии исследования однократная доза дексмететомидиновой сублингвальной пленки (состав 12) была самостоятельно нанесена пациентом сублингвально после обучения с пленкой плацебо и под наблюдением допущенного к информации персонала, которых участвовал в оценке безопасности или эффективности.

**[0333]** Дексмететомидиновая сублингвальная пленка (состав 12) удерживалась в сублингвальной полости до растворения. Участников оценивали на местное раздражение вокруг области, в которой размещалась пленка. Периодически до и после введения дозы проводили оценки эффективности и безопасности. Если снижение РЕС составляло меньше или равно 40% в течение одного часа после первого введения, исследователь мог предложить ввести вторую дозу дексмететомидиновой сублингвальной пленки (той же рандомизированной дозы) с дополнительной оценкой РЕС, выполненной в течение 1,5 часов после введения дозы. Могли инициировать стандартное поддерживающее лечение, если этого требует состояние пациента, например через 4 часа после завершения оценок.

**[0334]** Стадия 1. В каждую когорту включали двадцать семь (27) новых участников, рандомизированных 2:1 дексмететомидиновая сублингвальная пленка : пленка плацебо, т. е. 18 получали дексмететомидиновую сублингвальную пленку и 9 получали пленку плацебо. Первоначально планировались три дозы (всего 81 субъект). Могли тестировать другую или дополнительную дозу на основании результатов текущих обзоров безопасности. В заключение стадии 1 будут отобраны две дозы, которые описывают безопасный и эффективный диапазон (высокая и низкая), на основе слепого обзора общей клинической безопасности, переносимости, неблагоприятных эффектов и ФК, наблюдаемых во время дозирования.

**[0335]** Стадия 2. С целью более точной оценки диапазона безопасной переносимости и успокаивающих эффектов, наблюдаемых при воздействии на более значительные количества субъектов, включают дополнительных 120 субъектов в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами с

последовательным 3-групповым дизайном каждого из двух идентифицированных эффективных доз или плацебо (рандомизированных 1:1:1, высокая: низкая: плацебо с 40 субъектами на группу; всего 120 субъектов на стадии 2; исследование в общей сложности около 201 субъекта).

**[0336]** Показатели жизненно важных функций и ЭКГ со строкой ритма измеряют согласно графика оценок, до каких-либо оценки ФК. Участникам разрешали принимать воду по желанию через 30 минут после завершения введения дозы. Стандартные приемы пищи могли предлагать начиная с 1 часа после введения доз дексметомидиновой сублингвальной пленки. Оценки безопасности и переносимости продолжаются до утра дня 3 (день выписки) и снова будут повторяться на день 7(+2).

**[0337]** Будут отбирать приблизительно 4 мл венозной крови (для получения минимум 1,2 мл плазмы) в пробирки K2-EDTA с установленными интервалами времени для определения концентраций исследуемого препарата (или плацебо) в плазме. Образцы плазмы для ФК должны отбирать в пределах 5 минут запланированного времени отбора проб на день 1. Образцы крови будут собраны согласно таблицы 3-1 графика процедур.

**[0338]** Количество субъектов (запланированное): Прошедший оценку 201 субъект (81 на стадии 1 и 120 на стадии 2) включают в приблизительно 12-20 исследовательских центров в Соединенных Штатах.

**[0339]** Диагностика и основные критерии соответствия

**[0340]** Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет включительно.
2. Пациенты, которые соответствовали критериям DSM-5 для шизофрении, шизоаффективного или шизофреноформного расстройства.
3. Пациенты, которые определены клинически возбужденными на исходном уровне с общей оценкой  $\geq 14$  по 5 категориям (ослабление контроля импульсивности, напряженность, враждебность, неконтактность и возбуждение), включающих компонент возбуждения PANSS (PEC).

4. Пациенты, у которых имеется оценка  $\geq 4$  в по меньшей мере 1 из 5 пунктов по PЕС.
5. Пациенты, которые читают, понимают и дают письменное информированное согласие.
6. Пациенты, которые имеют хорошее общее состояние здоровья до участия в исследовании, как определено с помощью подробного рассмотрения истории болезни, физикального обследования, ЭКГ по 12 отведениям со строкой ритма, профиль химического анализа крови, результатов гематологического анализа, анализа мочи, и по мнению главного исследователя.
7. Участники женского пола, если они способны родить ребенка и сексуально активны, и участники мужского пола, если сексуально активны с партнером способной родить ребенка, которые согласны использовать приемлемый и эффективный с медицинской точки зрения способ контроля рождаемости на протяжении всего исследования и в течение одной недели после окончания исследования. Участником(участницей) и/или ее/его партнером могут применяться приемлемые с медицинской точки зрения способы контрацепции, которые включают в себя воздержание, пилюли или пластыри для контроля рождаемости, диафрагмы со спермицидом, внутриматочное устройство (ВМУ), презерватив с пенообразователем или спермицидом, вагинальный спермицидный суппозиторий, хирургическую стерилизацию и имплант или инъекцию прогестина. Запрещенные способы включают: способ с использованием цикла, прерываемое совокупление, только презервативы или только диафрагму.

#### [0341] Критерии исключения

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, включая положительную идентификацию алкоголя посредством анализатора дыхания или непредписанных лекарственных средств (за исключением ТНС) во время скрининга мочи.
2. Пациенты, получавшие лечение в течение 4 часов до введения исследуемого препарата бензодиазепины, другие снотворные или пероральные или внутримышечные антипсихотические средства кратковременного действия.

3. Лечение норадреноблокаторами альфа-1 (теразозин, доксазозин, тамсулозин и альфузозин и празоцин) или другими запрещенными лекарственными препаратами.
4. Пациенты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любого суицидального поведения за последние 6 месяцев до скрининга.
5. Пациенты женского пола, у которых положительный результат теста на беременность при скрининге или которые кормят грудью.
6. Пациенты, у которых есть гидроцефалия, эпилепсия или анамнез со значительной травмой головы, инсульт, транзиторная ишемическая атака, субарахноидальное кровоизлияние, опухоль головного мозга, энцефалопатия, менингит, болезнь Паркинсона или очаговые повреждения при неврологическом исследовании.
7. Анамнез с обмороком или других обморочных приступов, текущее доказательство гиповолемии, ортостатическая гипотензия, наблюдаемая при скрининге частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту или систолическое артериальное давление < 110 мм рт. ст. или диастолическое АД < 70 мм рт. ст.
8. Пациенты с аномалиями в лабораторных анализах или ЭКГ, которые считаются клинически значимыми исследователем или квалифицированным уполномоченным сотрудником [прогрессирующая блокада сердца (второй степени или выше атриовентрикулярная блокада без кардиостимулятора), диагноз синдрома дисфункции синусового узла], которые будут иметь клинические проявления для участия пациента в исследовании.
9. Пациенты с серьезными или нестабильными медицинскими заболеваниями. Они включают в себя современные заболевания печени (умеренная и серьезная печеночная недостаточность), почек, гастроэнтерологические заболевания, заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой системы (в том числе ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность), эндокринологическое или гематологическое заболевание.
10. Пациенты, получавшие исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.

11. Пациенты, которые не способны использовать сублингвальную пленку или считаются исследователем, по любой причине, непригодным кандидатом для получения дексмететомидина; например пациентов с анамнезом аллергических реакций на дексмететомидин.

**[0342]** Исследуемый препарат, доза и режим введения:

Дексмететомидиновую сублингвальную пленку (состав 12) тестируют в виде небольшого однодозового пленочного состава площадью приблизительно  $193,6 \text{ мм}^2$  и толщиной 0,7 мм, предназначенного для полного растворения в с/л пространстве в течение 2-3 минут.

**[0343]** Эталонное терапевтическое средство, дозировка и способ введения:

Соответствующие пленки плацебо должны принимать сублингвально, как описано выше.

**[0344]** Продолжительность лечения: 1 сутки

#### Критерии оценки

**[0345]** Оценка эффективности: оценка влияния лекарственного средства на острую агитацию, выполняемая по шкале положительных и отрицательных синдромов — компонент возбуждения (PEC). PEC содержит 5 категорий, связанных с агитацией: ослабление контроля импульсивности, напряженность, враждебность, неконтактность и возбуждение; каждая оценивается от 1 (минимум) до 7 (максимум). PEC, сумма этих 5 подшкал, таким образом, находится в диапазоне от 5 до 35.

**[0346]** Общее агитация и седация будут оцениваться с помощью шкалы оценки агитация-спокойствие (ACES), где 1 указывает на заметную агитацию; 2 — умеренную агитацию; 3 — слабую агитацию; 4 — нормальное поведение; 5 — легкое спокойствие; 6 — умеренное спокойствие; 7 — заметное спокойствие; 8 — глубокий сон и 9 — неразбудимое состояние. Изменение агитации в ответ на лечение также будут измерять с помощью общих клинических впечатлений об улучшении (CGI-I). Оценки CGI-I находятся в диапазоне от 1 до 7: 0=не оценивали (измерение), 1=намного улучшилось, 2=очень улучшилось, 3=минимально улучшилось, 4=без

изменения, 5 = минимально ухудшилось, 6 = намного ухудшилось, 7 = намного ухудшилось.

[0347] Для оценки переносимости отслеживают оценки безопасности и переносимости: НЯ, клинические лабораторные анализы, ЭКГ со строкой ритма и показатели жизненно важных функций. Регистрируют все наблюдаемые и заявляемые НЯ. Взаимосвязь НЯ с исследуемыми лекарственными средствами классифицируются исследователями как несвязанные, маловероятно/отдаленно связанные, возможно связанные, вероятно связанные или определенно связанные. Перед отбором образцов крови для ФК измеряют показатели жизненно важных функций, включая систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений. Проверяют место нанесения с/л препарата (слизистая оболочка щеки) на наличие любых признаков локального раздражения.

[0348] Дополнительные оценки:

- Демографические данные
- Медицинские анамнез
- Предшествующее и сопутствующее лекарственное средство
- Физикальное обследование
- Беременность

[0349] Анализы эффективности: первичная конечная точка эффективности для стадии 1 представляет собой долю субъектов при каждой дозе, которая обеспечивает 40% снижение РЕС в течение 2 часов. Первичной конечной точкой эффективности для стадии 2 является абсолютное изменение по сравнению с исходным значением общего показателя РЕС на момент 2 ч.

[0350] Определение размера выборки: исследование не предназначено для обнаружения статистически значимых различий в параметрах эффективности. Тем не менее, когорты размером до 27 субъектов (соотношение 2:1 дексмететомидиновая сублингвальная пленка: плацебо) достаточны для определения характеристик безопасности, переносимости и профиля ФК на стадии 1. Когорты из 40 субъектов

включены в стадию 2 (40 — для высокой дозы дексмететомидиновой сублингвальной пленки, 40 — для низкой дозы дексмететомидиновой сублингвальной пленки, 40 — для плацебо).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СТАДИИ 1

Таблица 38. Сводные статистические данные оценок параметров ФК

Когорта	Доза (мкг)	Повторная доза	Статистические данные	Tmax (ч)	Cmax (нг/л)	t1/2 (ч)	ППКпос л. (ч*нг/л)	ППКбекс_набл. (ч*нг/л)
1	20	Нет	N	10	10	9	10	9
			Среднее	1,895	39,898	3,313	171,639	246,444
			CO	0,813	15,019	1,021	57,654	63,994
			КВ%	42,9	37,6	30,8	33,6	26,0
			Мин.	1,00	14,07	2,12	57,43	145,57
			Медиана	1,74	37,02	3,17	180,09	241,74
			Макс.	4,02	69,05	5,36	264,45	332,10
			Геометрическое среднее	1,778	37,157	3,183	160,056	238,688
			Геометрический КВ%	36,99	43,89	30,51	45,41	27,86
1	20	Да	N	8	8	7	8	7
			Среднее	2,935	96,589	2,946	586,103	499,866
			CO	2,077	36,954	0,857	556,166	226,187
			КВ%	70,8	38,3	29,1	94,9	45,2
			Мин.	1,83	49,87	1,81	230,06	294,47
			Медиана	2,31	104,54	3,01	444,23	520,36
			Макс.	8,03	138,69	4,02	1912,52	939,05

Когорта	Доза (мкг)	Повторная доза	Статистическ ие данные	Tmax (ч)	Cmax (нг/л)	t1/2 (ч)	ППКпос л. (ч*нг/л)	ППКбеск. набл. (ч*нг/л)
			Геометриче ское среднее	2,578	89,711	2,833	453,552	461,828
			Геометриче ский KB%	50,30	44,50	31,46	78,77	44,05
2	60	Нет	N	18	18	17	18	17
			Среднее	1,528	139,589	2,861	681,542	792,552
			CO	0,689	47,223	1,381	482,593	525,000
			KB%	45,1	33,8	48,3	70,8	66,2
			Мин.	0,98	73,42	1,48	265,85	293,67
			Медиана	1,50	131,78	2,36	503,20	616,68
			Макс.	3,95	253,14	6,98	2072,02	2195,38
			Геометриче ское среднее	1,429	132,558	2,640	576,084	673,986
			Геометриче ский KB%	36,00	33,88	40,27	60,19	60,92

Таблица 39. Индивидуальные и обобщенные статистические данные оценки параметров ФК дексмететомидина в плазме

Кого рта	Доза (мкг)	Повторная доза	Идентификатор субъекта	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нг/л)	t <sub>1/2</sub> (ч)	ППКпосл. (ч*нг/л)	ППКбеск_набл. (ч*нг/л)
1	20	Нет	01-001	1,50	35,54	4,10	224,01	326,88
			01-002	1,50	38,55	3,68	182,58	241,74
			01-010	1,00	59,82	2,12	104,40	145,57
			01-026	4,02	14,07		57,43	
			07-015	1,53	33,41	5,36	177,60	299,81
			07-030	2,00	34,31	2,29	176,11	203,81
			10-027	2,00	35,38	3,64	184,37	255,41
			23-016	1,48	69,05	2,95	264,45	332,10
			23-018	1,97	40,37	3,17	154,62	186,40
			23-020	1,95	38,49	2,51	190,81	226,26
			N	10	10	9	10	9
			Среднее	1,895	39,898	3,313	171,639	246,444
			CO	0,813	15,019	1,021	57,654	63,994
			КВ%	42,9	37,6	30,8	33,6	26,0
			Мин.	1,00	14,07	2,12	57,43	145,57
			Медиана	1,74	37,02	3,17	180,09	241,74
			Макс.	4,02	69,05	5,36	264,45	332,10
			Геометрическое среднее	1,778	37,157	3,183	160,056	238,688
			Геометрический КВ%	36,99	43,89	30,51	45,41	27,86
1	20	Да	01-009	2,00	130,44	3,94	662,46	939,05
			01-013	2,00	122,23	2,73	486,82	563,33
			05-007	2,50	49,87	4,02	230,06	334,28
			05-008	2,12	66,64	2,00	272,47	304,52
			05-021	2,50	86,86	3,10	410,74	543,04
			05-023	2,50	52,29	3,01	236,04	294,47

Код гта	Доза (мкг)	Повторная доза	Идентифика тор субъекта	Tmax (ч)	Cmax (нг/л)	t1/2 (ч)	ППКносл. (ч*нг/л)	ППКбеск._набл. (ч*нг/л)
			05-024	8,03	138,69		1912,52	
			07-028	1,83	125,70	1,81	477,73	520,36
			N	8	8	7	8	7
			Среднее	2,935	96,589	2,946	586,103	499,866
			CO	2,077	36,954	0,857	556,166	226,187
			KB%	70,8	38,3	29,1	94,9	45,2
			Мин.	1,83	49,87	1,81	230,06	294,47
			Медиана	2,31	104,54	3,01	444,23	520,36
			Макс.	8,03	138,69	4,02	1912,52	939,05
			Геометрич еское среднее	2,578	89,711	2,833	453,552	461,828
			Геометрич еский KB%	50,30	44,50	31,46	78,77	44,05
2	60	Нет	01-044	1,00	93,67	3,10	442,23	558,81
			01-047	1,00	73,42	2,23	265,85	293,67
			01-055	1,50	113,35	2,87	474,46	562,60
			01-056	1,50	154,79	1,48	413,53	428,64
			03-036	1,55	83,52	1,62	347,11	369,07
			05-050	1,00	121,52	1,86	352,24	377,98
			05-052	1,45	105,84	2,36	330,30	369,14
			06-033	1,45	253,14	2,27	737,87	834,44
			06-034	1,53	206,42	2,35	887,27	1007,71
			06-041	2,07	144,27	6,98	1714,29	1882,10
			06-043	1,02	186,40	2,53	748,96	877,63
			07-048	0,98	201,12	2,91	874,85	1064,08
			08-046	2,00	93,22		346,61	
			09-042	3,95	146,17	5,43	2072,02	2195,38
			10-032	1,50	136,25	3,40	650,22	807,14
			10-035	1,50	127,27	2,78	519,54	616,68

Кого рта	Доза (мкг)	Повторная доза	Идентификатор субъекта	Tmax (ч)	Cmax (нг/л)	t1/2 (ч)	ППКпосл. (ч*нг/л)	ППКбеск._набл. (ч*нг/л)
			10-039	1,00	144,93	2,27	603,55	691,00
			10-045	1,50	127,30	2,19	486,85	537,29
			N	18	18	17	18	17
			Среднее	1,528	139,589	2,861	681,542	792,552
			CO	0,689	47,223	1,381	482,593	525,000
			KB%	45,1	33,8	48,3	70,8	66,2
			Мин.	0,98	73,42	1,48	265,85	293,67
			Медиана	1,50	131,78	2,36	503,20	616,68
			Макс.	3,95	253,14	6,98	2072,02	2195,38
			Геометрическое среднее	1,429	132,558	2,640	576,084	673,986
			Геометрический KB%	36,00	33,88	40,27	60,19	60,92

[0351] В таблицах 38 и 39 и на Фиг. 17 и 18 проиллюстрированы медианные диапазоны Tmax 1,5 – 2,3 часов для различных уровней доз. Кроме того, экспозиция пропорционально увеличивается с увеличением дозы от 20 до 60 мкг. Повторное дозирование 20 мкг через 1 ч в когорте 1 привело к 2,5-кратному увеличению среднего геометрического значения Cmax и увеличению в ППК.

[0352] На Фиг. 19 и 20 показано, что в когорте 3, доза 120 мкг привела к значительному снижению показателя PЕС по сравнению с объединенной группой плацебо. Следует отметить, что снижение показателя PЕС при дозе 120 мкг отличается от данных для объединенной группы плацебо в момент 0,5 ч и поддерживается в течение всего хода измерения (6 ч).

Пример 8. Клиническое исследование эффективности (седация и противоажитация), фармакокинетика и безопасность дексмететомидина, вводимого внутривенно субъектам, страдающим шизофренией

[0353] Основная цель исследования заключалась в определении оптимальной внутривенной (в/в) дозы дексмететомидина гидрохлорида в целевой популяции с точки зрения эффективности и безопасности в отношении достижения возбуждаемой седации (RASS -1), которую можно обратить посредством вербальной стимуляции. Когда эта цель достигалась у каждого участника, в/в инфузию дексмететомидина гидрохлорида прекращали. Другая основная цель исследования заключалась в определении снижения уровня ажитации, как определено по оценкам PEC, в дозах, требуемых для достижения RASS -1.

[0354] Кроме того, следующие вторичные цели были такими:

[0355] Определение того, как быстро лекарственное средство можно вводить до получения общей дозы, необходимой для достижения RASS -1.

[0356] Определение того, как долго длится успокаивающий эффект после прекращения введения исследуемого лекарственного средства.

[0357] Определение того, возникает ли какие-либо неблагоприятные эффекты по отношению артериального давления, частоты сердечного сокращения или активности дыхательного центра до или одновременно с достижением основной цели. Правила прекращения лечения по показателям артериального давления и частоты сердечных сокращений, указывающие на клинически значимое проявление, такие:

[0358] падение систолического АД < 90 мм рт. ст.

[0359] падение диастолического АД < 60 мм рт. ст.

[0360] падение ниже 50 ударов в минуту

[0361] Участники давали письменное информированное согласие до проведения каких-либо связанных с исследованием процедур. Всех участников подвергали скринингу на критерии включения и исключения. Участников приглашали в исследовательский центр на скрининг (день -1), за день до инфузии. Оценки исходного уровня проводили в день -1, а также в день инфузии (день 1). Участникам на день 1, подготовленным для инфузии, вводили инфузию в течение до 3 часов и отслеживали их на преодоление седации и любых снижений артериального давления или частоты сердечных сокращений, которые соответствовали критериям прекращения лечения. Участников

не выписывали из исследовательского отделения до трех часов после преодоления любого снижения уровня возбуждения (например, RASS -1) и/или преодоления любого снижения артериального давления или частоты сердечных сокращений, соответствующих критериям прекращения. Главный исследователь по усмотрению оставлял участника в течение ночи в исследовательском центре вечером дня 1 для расширенного мониторинга, а затем выписывал участника домой на сутки 2, если главный исследователь или уполномоченный сотрудник определял, что участник вернул к своему исходному состоянию.

**[0362]** Исследуемая популяция включала 14 участников, 10 получали активный препарат и 4 — плацебо. Пациенты 5, 7, 8 и 9 получали плацебо. Пациентам 1, 2, 3, 4, 11, 12, 14, 16, 17, 18 вводили инфузией дексмететомидина гидрохлорид, начиная со скорости 0,2 мкг/кг/ч и повышая на 0,1 мкг/кг/ч каждые 30 минут до достижения критериев прекращения или до достижения максимальной продолжительности 3 часа. Участники, рандомизированные для плацебо, получали соответствующую внутривенную инфузию раствора плацебо.

**[0363]** Таблица 40. Исследуемые виды лечения

Лечение	Состав	Частота
Дексмететомидина гидрохлорид	Precedex®	Непрерывная инфузия, увеличение каждые 30 минут
Плацебо	Нормальный физиологический раствор	Непрерывная инфузия

**[0364]** После того как участник становился сонным (RASS -1), инфузию останавливали. Максимальная общая вводимая доза составляла 1,6 мкг/кг/час, когда достигали либо желаемого уровня седации, либо максимально допустимого уменьшения систолического или диастолического артериального давления или частоты сердечных сокращений.

**[0365]** Во время исследования участников непрерывно отслеживал персоналом центра, включая мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений. Периодические электрокардиограммы выполняли от начала инфузии до преодоления

седации и/или любых неблагоприятных эффектов в отношении артериального давления или частоты сердечных сокращений.

[0366] Когда выполнялись вышеуказанные критерии прекращения, в центре останавливали инфузию, и в центре продолжали отслеживать показатели жизненно важных функций участника каждые 15 минут до тех пор, пока участник не достигал своих исходных параметров или, по определению основного исследователя, участник достигал стабильного и приемлемого уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. Возвращение к исходным параметрам определяется как значение АД, находящееся в пределах 15 мм рт. ст. от исходного значения до введения лекарственного средства, или ЧСС, находящееся в пределах 10 ударов в минуту от исходного значения до введения лекарственного средства.

[0367] В случае если исследователь считал падение артериального давления или частоты сердечных сокращений клинически значимым, могли вводить подходящие корректирующие лекарственные средства в дополнение к прекращению инфузии дексметомидина гидрохлорида на усмотрение исследователя.

[0368] Оценивали, регистрировали нежелательные явления (НЯ), включая серьезные нежелательные явления (СНЯ), и сообщали о них в соответствии с руководством FDA. При наличии любого СНЯ, исследование должно быть остановлено до тех пор, пока не определится причина СНЯ.

### **Оценка эффективности**

[0369] (1) шкала агитации-седации Ричмонда (RASS): могли оценивать желаемую конечную точку в отношении того, как быстро достигалась сонливость (RASS -1), не вызывая изменений в частоте сердечных сокращений или артериальном давлении в большей степени, чем это установлено протоколом. Исследование также отслеживалось в отношении того, как долго участник оставался на этом уровне седации; седация считалась преодоленной, когда участник пробуждался и спонтанно реагировал.

[0370] (2) PANSS. Изменение по сравнению с исходным уровнем для умеренно возбужденных пациентов

[0371] (3) Общее клиническое впечатление улучшения (CGI-I) (Национальный институт психического здоровья, 1976) в диапазоне от 1 (очень сильно улучшилось) до

7 (очень сильно ухудшилось) по сравнению с исходным уровнем. Каждого участника оценивали на основе степени тяжести ажитации через 15 и 30 минут для каждой дозы инфузии, в конечной точке и в момент времени возвращения показателей участника к исходному уровню (в терминах уровня возбуждения). Показатель CGI-I нацелен на определение тяжести ажитации, а не тяжесть заболевания.

[0372] (4) После остановки проведения инфузии, участников оценивали на соответствие выписке главным исследователем или уполномоченным сотрудником, когда он убеждался в их возвращении к исходному уровню восприимчивости и осознания без нарушений баланса, походки и времени реакции при определении основным исследователем или уполномоченным сотрудником.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### (А) Исследование эффективности

#### RASS (шкала ажитации-седации Ричмонда)

[0373] В группе лечения 9 из 10 пациентов (субъекты 1-3, 11, 12, 14 и 16-18) достигали показателя RASS по меньшей мере -1, тогда как в группе плацебо (субъекты 5 и 7-9) испытывали значимую седацию (см. Фиг. 12 и таблицу 41).

[0374] Таблица 41. Изображены показатели RASS пациентов с шизофренией, получающих инфузию дексметомидина гидрохлорида и нормального физиологического раствора

Инфузия (минут)	Значения RASS после начала инфузии													
	№ пациента													
	1 Т	2 Т	3 Т	4 Т	5 Р	7 Р	8 Р	9 Р	11 Т	12 Т	14 Т	16 Т	17 Т	18 Т
0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
15	-2													-1
30		0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
45			0										-1	
60		0	-1	0	1	1	0	1	0	0	0	0		
75		-1							-1		-1	-1		
90				0	1	0	0	1		0				
105														
120				0	0	0	0	1		-1				
135				0										
150					0	0	0	1						

165															
180					0	0	0	1							

T — группа лечения; P — группа плацебо

PEC (компонент возбуждения PANSS)

[0375] В группе лечения 9 из 10 пациентов (субъекты 1-4, 11, 12, 14, 16 и 17) имели ажитацию, уменьшенную до минимума (как измерено с помощью оценки PEC равной 7 или ниже) (см. таблицу 42 и Фиг. 13).

[0376] Таблица 42. Изображены данные PEC пациентов с шизофренией, получающих инфузию дексмететомидина и нормального физиологического раствора

Время (мин)	Значения PEC после начала инфузии														
	№ пациента														
	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	14	16	17	18	
	T	T	T	T	P	P	P	P	T	T	T	T	T	T	
0	9	16	12	9	11	12	9	13	13	13	10	10	10		
15	5	13	12	9	10	12	9	13	13	13	9	9	8		
30		12	10	8	9	9	8	12	11	13	6	6	7		
45		11	7	8	9	8	8	12	9	10	6	6	5		
60		9	6	7	8	8	8	13	9	10	5	7			
75		7		7	8	8	7	11	7	8	5	5			
90				7	7	9	7	11		6					
105				7	8	8	7	10		5					
120				7	8	8	7	10							
135				7	8	7	7	9							
150					8	7	7	9							
165					8	8	7	9							
180					8	8	7	10							

T — группа лечения; P — группа плацебо

(B) Фармакокинетическое исследование: (ФК исследование)

[0377] В плазме пациентов во время инфузии также измеряли уровень дексмететомидина. Результаты представлены в таблице 43. Максимальные концентрации дексмететомидина у пациентов с шизофренией ( $C_{max}$ ) варьировали от около 22,45 пг/мл до около 406,3 пг/мл. Время достижения  $C_{max}$  находилось в диапазоне от около 15 минут до около 105 минут. Средняя скорость инфузии составляет 0,36

мкг/кг/ч с максимальной скоростью в диапазоне от около 0,2 мкг/кг/ч до около 0,6 мкг/кг/ч (см. фигуры 14, 15 и 16).

**[0378]** Таблица 43. Изображены концентрации (пг/мл) в плазме пациентов с шизофренией в разные моменты времени во время инфузии дексмететомидина гидрохлорида и нормального физиологического раствора

Время (мин)	Уровень концентрации в плазме (пикограмм/мл)													
	1 Т	2 Т	3 Т	4 Т	5 Р	7 Р	8 Р	9 Р	11 Т	12 Т	14 Т	16 Т	17 Т	18 Т
0	НПКО	НПКО		НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО
15	22,45			НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	41,01	НПКО	НПКО	2,56	15,87	48,36
30	14,72	НПКО	62,91	44,87	52,66	15,59	НПКО	54,53						
45			НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	124,07	50,51	46,53	41,17	39,93	
60				НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	150,47	108,6	406,3	67,88		
75				НПКО	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО		158,54		72,26		
90				44,3	НПКО	НПКО	НПКО	НПКО		237,83				
105					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО		267,3				
120					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО						
135					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО						
150					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО						
165					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО						
180					НПКО	НПКО	НПКО	НПКО						

Общая продолжи- тельность инфузии (мин)	19	75	60	149	180	180	180	179	68	103	64	66	36	30
---	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----	----	----	----	----

\*НПКО — ниже предела количественного определения

Т — лечение; Р — плацебо

**[0379] Обсуждение:** Введение дексмететомидина гидрохлорида в/в путем вызвало  $\geq$  50% снижение показателя PЕC у всех 7 из 10 субъектов, и один субъект (пациент 1) реагировал при  $C_{max}$  22 пг/мл. У 5 из 10 субъектов (пациенты 1, 2, 3, 16 и 17) продемонстрировано 40% снижение показателя PЕC при  $C_{max} = < 72$  пг/мл. Хорошие

показатели реакции при этих уровнях экспозиции в плазме указывают на то, что сублингвальное введение дексмететомидина при сходных или более высоких уровнях экспозиции  $C_{max}$  будут обеспечивать хорошие противожитационные эффекты. Как показано в примере 6 выше, сублингвальный дексмететомидина гидрохлорид, вводимый здоровыми добровольцам, создавали хорошие уровни экспозиции в плазме в дозах 10, 20 и 40 микрограмм, что указывает на то, что такие дозы должны подходить для получения хороших противожитационных эффектов (например, при измерении по снижению показателя PEC) у возбужденных субъектов, включая субъекты с шизофренией, при этом также не создавая клинически значимые вредные эффекты на артериальное давление и/или частоту сердечных сокращений.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Самоподдерживающая растворимая пленка, содержащая:
  - (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль;
  - (ii) один или более водорастворимых полимеров; и, необязательно,
  - (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей.
2. Пленка по п. 1, в которой (ii) включает в себя низкомолекулярный водорастворимый полимер.
3. Пленка по п. 1, в которой (ii) включает в себя низкомолекулярный водорастворимый полимер и один или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров.
4. Пленка по п. 1, в которой (ii) включает в себя низкомолекулярный водорастворимый полимер и два высокомолекулярных водорастворимых полимера.
5. Пленка по п. 3 или п. 4, в которой каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.
6. Пленка по любому из пп. 2–4, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон.
7. Пленка по п. 3 или п. 4, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон, и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем 60 000 дальтон.
8. Пленка по п. 3 или п. 4, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем 60 000 дальтон.
9. Пленка по п. 3, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон, и каждый из двух

высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон.

10. Пленка по п. 3, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.

11. Пленка по п. 3, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.

12. Пленка по п. 3, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 40 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон.

13. Пленка по п. 3, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 30 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 90 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон.

14. Пленка по любому из предшествующих пунктов, в которой каждый водорастворимый полимер независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидоксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы.

15. Пленка по любому из предшествующих пунктов, в которой каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.
16. Пленка по п. 9 или п. 13, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер и один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.
17. Пленка по п. 9 или 13, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер и один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.
18. Пленка по любому из пп. 1–8, 10, 11 или 12, в которой каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.
19. Пленка по любому из предшествующих пунктов, также содержащая один или более фармацевтически приемлемых носителей.
20. Пленка по п. 19, в которой фармацевтически приемлемые носители выбраны из группы, состоящей из: жидких носителей, ароматизаторов, подсластителей, освежающих агентов, регулирующих pH агентов, усилителей проницаемости, мукоадгезивных агентов, пластификаторов, объемообразующих агентов, поверхностно-активных веществ, противовспенивающих агентов и красителей.
21. Пленка по п. 20, в которой пластификатор представляет собой полиспирт.
22. Пленка по п. 21, в которой полиспирт представляет собой полиэтиленгликоль.
23. Пленка по п. 20, в которой мукоадгезивный агент представляет собой полиэтиленоксид.
24. Пленка по п. 23, в которой полиэтиленоксид представляет собой водорастворимый высокомолекулярный полимер.
25. Пленка по п. 24, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон.

26. Пленка по п. 25, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 100 000, 200 000, 300 000, 600 000, 900 000 или 1 000 000 дальтон.
27. Пленка по п. 25, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.
28. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:
- (i) дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль;
  - (ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон;
  - (iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон;
  - (iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон; и
  - (v) мукоадгезивный агент, который представляет собой полиэтиленоксид.
29. Пленка по п. 28, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон.
30. Пленка по п. 28, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон, высокомолекулярный водорастворимый полимер (iii) имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, и высокомолекулярный водорастворимый полимер (iv) имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон.
31. Пленка по любому из пп. 28–30, в которой полиэтиленоксид представляет собой водорастворимый высокомолекулярный полимер.
32. Пленка по п. 31, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон.
33. Пленка по п. 31, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 100 000, 200 000, 300 000, 600 000, 900 000 или 1 000 000 дальтон.

34. Пленка по п. 31, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.
35. Пленка по любому из предшествующих пунктов, в которой компоненты пленки образуют один слой, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль по существу равномерно распределены по всей пленке.
36. Пленка по любому из пп. 1–34, в которой компоненты пленки, за исключением дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную пленочную подложку, и дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности пленочной подложки.
37. Пленка по п. 36, в которой дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности пленочной подложки внутри композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль и один или более водорастворимых полимеров.
38. Пленка по п. 37, в которой композиция содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль и низкомолекулярный водорастворимый полимер.
39. Пленка по п. 38, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон.
40. Пленка по п. 38, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон.
41. Пленка по п. 37, в которой композиция содержит один или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров.
42. Пленка по любому из пп. 38–40, в которой композиция также содержит один или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров.
43. Пленка по п. 41 или п. 42, в которой каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.
44. Пленка по п. 41 или п. 42, в которой композиция содержит один высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон.

45. Пленка по п. 41 или п. 42, в которой композиция содержит два высокомолекулярных водорастворимых полимера, причем один имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон, а другой имеет молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.
46. Пленка по п. 45, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон.
47. Пленка по п. 37, в которой композиция содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40 000 дальтон, и один высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140 000 дальтон.
48. Пленка по любому из пп. 37–47, в которой каждый водорастворимый полимер независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы.
49. Пленка по п. 48, в которой каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.
50. Пленка по любому из пп. 37–49, также содержащая мукоадгезивный полиспирт.
51. Пленка по п. 50, в которой полиспирт представляет собой полиэтиленоксид.
52. Пленка по п. 51, в которой полиэтиленоксид представляет собой водорастворимый высокомолекулярный полимер.
53. Пленка по п. 52, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон.
54. Пленка по п. 52, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 100 000, 200 000, 300 000, 600 000, 900 000 или 1 000 000 дальтон.

55. Пленка по п. 52, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.
56. Пленка по любому из пп. 1–55, которая растворяется под действием мукозальной жидкости ротовой полости.
57. Пленка по любому из пп. 1–55, которую вводят сублингвально.
58. Пленка по п. 57 для лечения ажитации.
59. Фармацевтическая пленочная композиция, подходящая для сублингвального введения, содержащая:
- (i) терапевтически эффективное количество дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
  - (ii) полимерный компонент, состоящий из одного или более водорастворимых полимеров; и, необязательно,
  - (iii) один или более фармацевтически приемлемых носителей.
60. Фармацевтическая пленочная композиция, подходящая для сублингвального введения, состоящая по существу из
- (i) терапевтически эффективного количества дексмететомидина или его фармацевтически приемлемой соли;
  - (ii) полимерного компонента, состоящего из одного или более водорастворимых полимеров; и, необязательно,
  - (iii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.
61. Фармацевтическая пленочная композиция по п. 59 или п. 60, в которой полимерный компонент состоит из:
- (a) первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон, и/или
  - (b) одного или более вторых водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.

62. Фармацевтическая пленочная композиция по п. 61, в которой первый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, а один или более вторых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы.
63. Фармацевтическая пленочная композиция по п. 62, в которой один или более вторых водорастворимых полимеров выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленоксида.
64. Фармацевтическая пленочная композиция по любому из пп. 59–63, в которой фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из жидких носителей, ароматизаторов, подсластителей, освежающих агентов, регулирующих pH агентов, усилителей проницаемости, мукоадгезивных агентов, пластификаторов, объемообразующих агентов, поверхностно-активных веществ, противовспенивающих агентов и красителей и их смесей.
65. Пленка по любому из пп. 1–64, в которой дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой дексмететомидина гидрохлорид.
66. Пленка по п. 65, в которой дексмететомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,01% до около 5% масс./масс. в пересчете на общую сухую массу пленки.
67. Пленка по любому из пп. 1–66, которая имеет толщину от около 20 микрометров до около 1200 микрометров.
68. Пленка по любому из пп. 1–67, которая имеет время растворения от около 15 секунд до 180 секунд.
69. Пленка по любому из пп. 1–68, которая обладает мукоадгезивной силой равной или более 1000 г.
70. Пленка по любому из пп. 1–69, которая обладает мукоадгезивной силой от около 1000 г до около 2000 г.

71. Способ получения пленочного препарата, в котором дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности пленки, включающий стадии (1) получения высушенной полимерной пленочной подложки, которая не содержит дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, (2) осаждения раствора или суспензии композиции, содержащих дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, на поверхности подложки и (3) высушивание полученного пленочного препарата.

72. Способ по п. 71, в котором стадия (1) включает:

(i) получение смеси, содержащей один или более водорастворимых полимеров в жидком носителе, необязательно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями;

(ii) диспергирование или заливка смеси, образованной на стадии (i), на подложку с образованием пленочной подложки; и

(iii) высушивание пленочной подложки, полученной на стадии (ii) для удаления по меньшей мере части жидкого носителя.

73. Способ по п. 72, в котором на стадии (i) смесь содержит краситель.

74. Способ по п. 71, в котором стадия (2) включает:

(i) получение композиции, содержащей дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль в жидком носителе, необязательно вместе с одним или более водорастворимыми полимерами и/или одним или более фармацевтически приемлемыми носителями; и

(ii) осаждение в виде одной или более капель раствора или суспензии композиции, образованных на стадии (i), на высушенной пленочной подложке.

75. Способ по п. 74, в котором на стадии (i) композиция содержит краситель, который отличается от красителя, используемого в пленочной подложке.

76. Дексмететомидиновая композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер и жидкий носитель.

77. Дексмететомидиновая композиция по п. 76, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу менее чем около 60 000 дальтон.
78. Дексмететомидиновая композиция по п. 76, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49 000 дальтон.
79. Дексмететомидиновая композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, один или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров и жидкий носитель.
80. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–78, которая также содержит один или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров.
81. Дексмететомидиновая композиция по п. 79 или п. 80, в которой каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон.
82. Дексмететомидиновая композиция по п. 79 или п. 80, которая содержит один высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон.
83. Дексмететомидиновая композиция по п. 79 или п. 80, которая содержит два высокомолекулярных водорастворимых полимера, причем один имеет молекулярную массу от около 90 000 дальтон до около 200 000 дальтон, а другой имеет молекулярную массу от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.
84. Дексмететомидиновая композиция по п. 83, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон.
85. Дексмететомидиновая композиция по п. 82, в которой низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40 000 дальтон, и высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон.

86. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–85, в которой каждый водорастворимый полимер независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы.
87. Дексмететомидиновая композиция по п. 86, в которой каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.
88. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–87, также содержащая полиспирт.
89. Дексмететомидиновая композиция по п. 88, в которой полиспирт представляет собой полиэтиленоксид.
90. Дексмететомидиновая композиция по п. 89, в которой полиэтиленоксид представляет собой водорастворимый высокомолекулярный полимер.
91. Дексмететомидиновая композиция по п. 90, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу от около 100 000 дальтон до около 1 500 000 дальтон.
92. Дексмететомидиновая композиция по п. 90, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 100 000, 200 000, 300 000, 600 000, 900 000 или 1 000 000 дальтон.
93. Дексмететомидиновая композиция по п. 90, в которой полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600 000 дальтон.
94. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–93, которая имеет вязкость в диапазоне от около 6 сП до около 20 сП при 25 °С и скорость сдвига около 7 (1/с).
95. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–94, в которой жидкий носитель представляет собой этанол.
96. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–95, в которой дексмететомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 15% до около 25% масс./масс. дексмететомидиновой композиции.

97. Дексмететомидиновая композиция по любому из пп. 76–96, также содержащая краситель.

98. Пленка по любому из пп. 36–55, в которой композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, покрывает всю поверхность пленочной подложки.

99. Пленка по любому из пп. 36–55, в которой композиция, содержащая дексмететомидин или его фармацевтически приемлемую соль, покрывает часть поверхности пленочной подложки.

100. Пленка, содержащая

(a) композицию, содержащую:

(i) дексмететомидина гидрохлорид;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000) и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000); и

(b) пленочную подложку, содержащую:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000);

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000);

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000) и

(iv) полиэтиленоксид (ММ 600 000);

причем композиция части (a) присутствует на поверхности пленочной подложки (b).

101. Пленка по любому из по пп. 36–55 или пп. 98–100, в которой композиция на поверхности пленочной подложки составляет от около 0,1% до около 10% масс./масс. от общей массы пленки.

102. Пленка по любому из по пп. 1–70 или пп. 98–101, в которой дексмететомидин присутствует в виде гидрохлоридной соли и присутствует в количестве от около 0,05% до около 3% масс./масс. от общей массы пленки.

103. Пленка по любому из пп. 1–70 или пп. 98–102, в которой гидроксипропилцеллюлоза присутствует в виде низкомолекулярного водорастворимого полимера, и она присутствует в количестве от около 5% до около 8% масс./масс. от общей массы пленки.

104. Пленка по любому из пп. 1–70 или пп. 98–103, в которой гидроксипропилцеллюлоза присутствует в виде одного или более высокомолекулярных водорастворимых полимеров, и она присутствует в количестве от около 25% до около 40% масс./масс. от общей массы пленки.

105. Пленка по любому из пп. 1–70 или пп. 98–104, в которой присутствует полиэтиленоксид, и он присутствует в количестве от около 50% до около 60% масс./масс. от общей массы пленки.

106. Пленка, подходящая для сублингвального введения, содержащая

(a) композицию, содержащую:

(i) дексмететомидина гидрохлорид, присутствующий в количестве от около 9% до около 50% масс./масс. нанесенной композиции;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 5% до около 85% масс./масс. нанесенной композиции;

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 5% до 85% масс./масс. нанесенной композиции; и

(iv) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 0% до около 65% масс./масс. нанесенной композиции; и

(b) пленочную подложку, содержащую:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 40 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс./масс. полимерной матрицы;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 140 000), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% масс./масс. полимерной матрицы;

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (ММ 370 000), присутствующую в количестве от около 0% до около 30% масс./масс. полимерной матрицы; и

(iv) полиэтиленоксид (ММ 600 000), присутствующий в количестве от около 55% до около 75% масс./масс. полимерной матрицы;

причем композиция части (а) присутствует на поверхности пленочной подложки (b).

107. Пленка, содержащая

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) дексмететомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000) и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000); и

(b) пленочную подложку, состоящую по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 40 000);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 140 000);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (ММ 370 000) и

(iv) полиэтиленоксида (ММ 600 000);

причем композиция части (а) присутствует на поверхности пленочной подложки (b).

108. Пленка по п. 107, в которой композиция части (а) также содержит краситель, и пленочная подложка части (b) также содержит краситель, причем краситель в части (а) отличается по цвету от красителя в части (b).

109. Пленка по п. 108, в которой краситель в части (а) является синим, а краситель в части (b) является зеленым.

110. Пленка по любому из пп. 107–109, также содержащая в пределах части (b), ароматизатор и подсластитель.

111. Пленка по п. 100 или любому из пп. 107–110, в которой дексмететомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% масс./масс. от общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза (ММ 40 000) присутствует в количестве от около 4% до около 6% масс./масс. от общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза (ММ 140 000) присутствует в количестве от около 4% до около 6% масс./масс. от общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза (ММ 370 000) присутствует в количестве от около 27% до около 30% масс./масс. от общей массы пленки, и полиэтиленоксид (ММ 600 000) присутствует в количестве от около 55% до около 60% масс./масс. от общей массы пленки.

112. Пленка по п. 111, содержащая около 10 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

113. Пленка по п. 111, содержащая около 20 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

114. Пленка по п. 111, содержащая около 40 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

115. Пленка по п. 111, содержащая около 60 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

116. Пленка по п. 111, содержащая около 80 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

117. Пленка по п. 111, содержащая около 100 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида.

118. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 10 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида, причем нанесение пленки на сублингвальную слизистую человека приводит к уровням абсорбции от около 80% до около 125% следующих значений:  $C_{\max}$  от около 18 нг/л до около 38 нг/л и AUC от около 49 ч\*пг/л до около 179 ч\*пг/л.

119. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 20 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида, причем нанесение пленки на сублингвальную слизистую человека приводит к уровням абсорбции от около 80% до около 125%

следующих значений:  $C_{\max}$  от около 42 нг/л до около 86 нг/л и AUC от около 198 ч\*пг/л до около 401 ч\*пг/л.

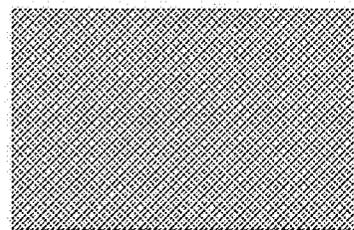
120. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 40 микрограмм дексмететомидина гидрохлорида, причем нанесение пленки на сублингвальную слизистую человека приводит к уровням абсорбции от около 80% до около 125% следующих значений:  $C_{\max}$  от около 78 нг/л до около 204 нг/л и AUC от около 292 ч\*пг/л до около 778 ч\*пг/л.

ФИГ. 1. Вид в поперечном разрезе (боковой) и вид поверхности (сверху) типовой монолитной матричной пленки

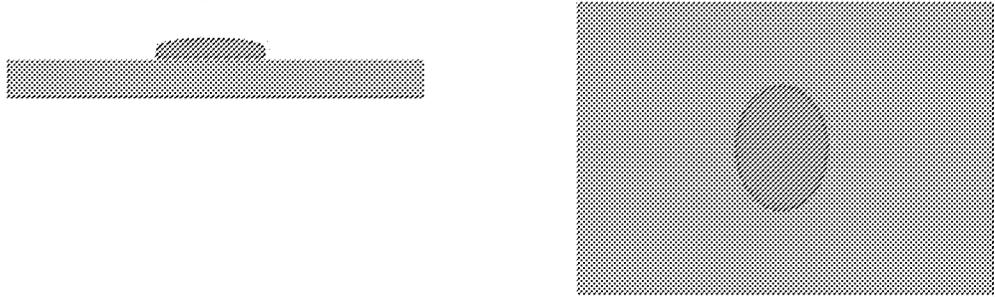
Вид в  
поперечном  
разрезе



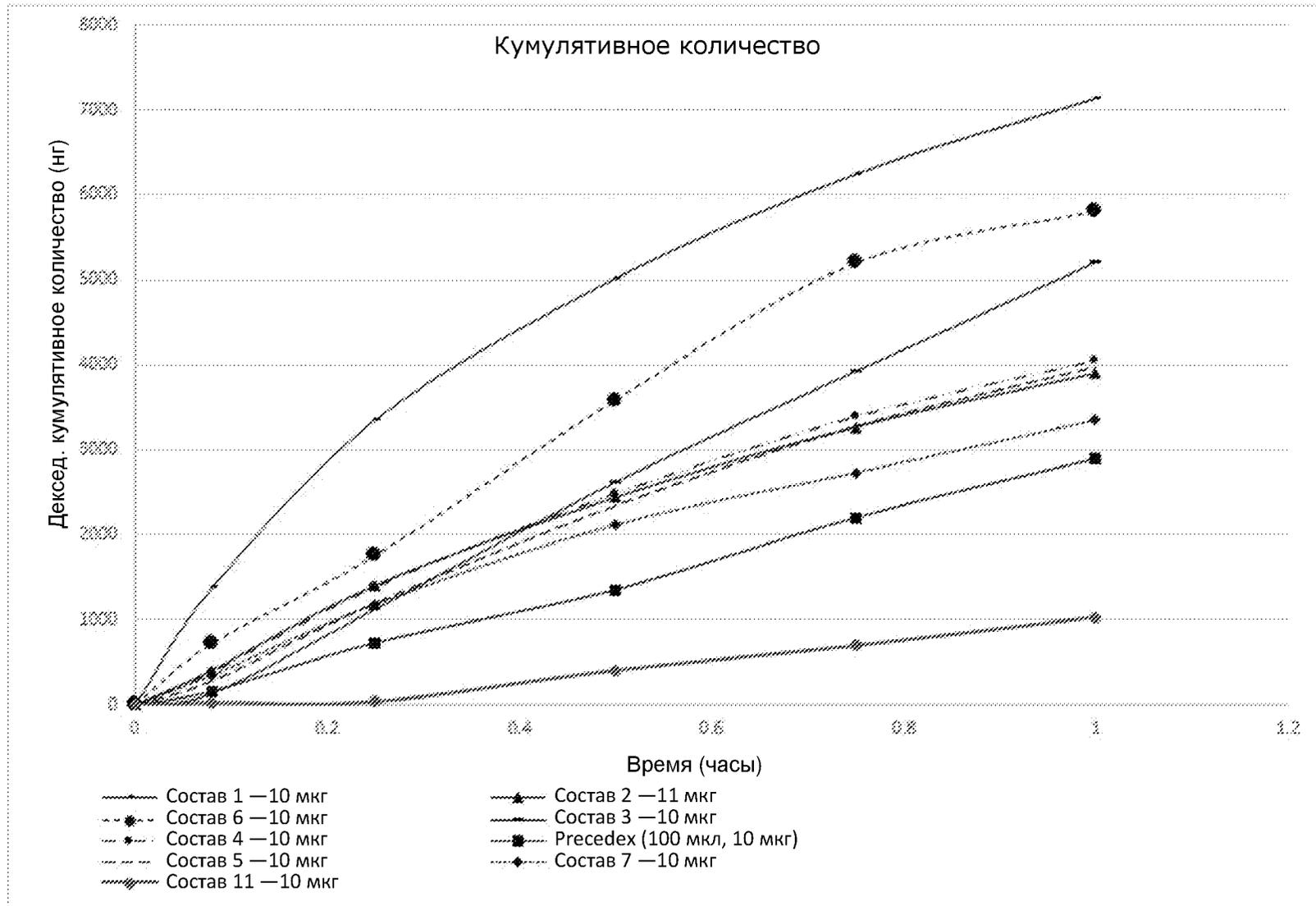
Вид поверхности



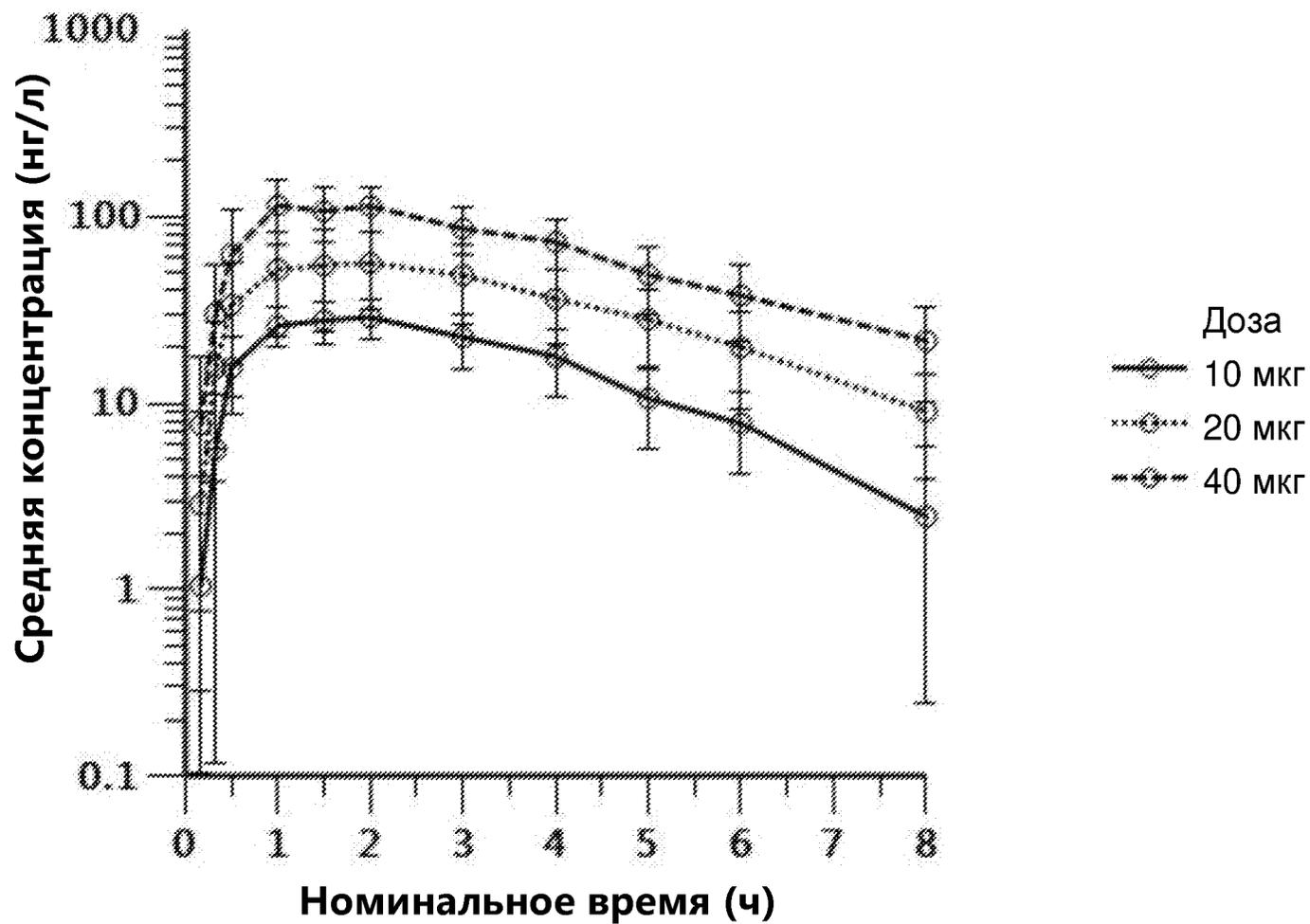
ФИГ. 2. Вид в поперечном разрезе (а) и вид поверхности (б) микроустройства (с) и вид поверхности (д)



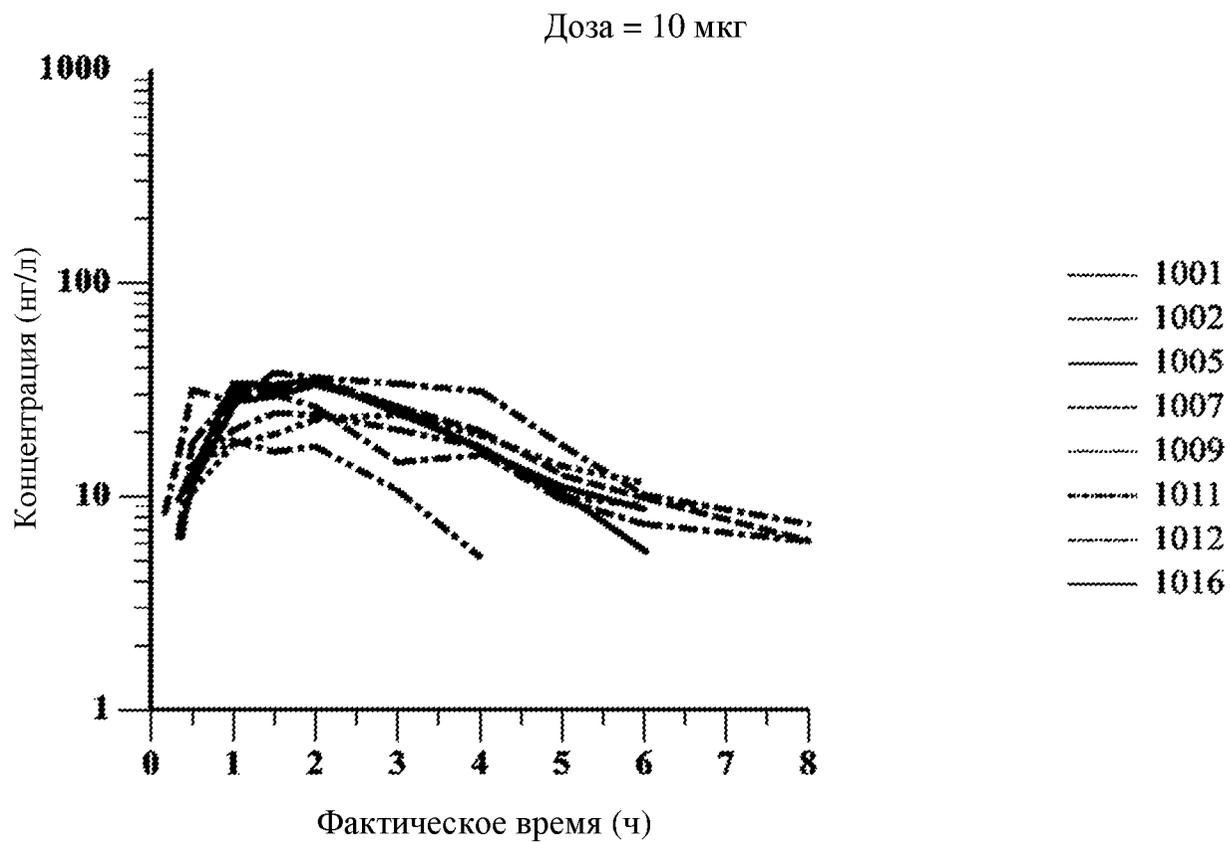
ФИГ. 3. Диффузия дексмететомидина в составах 1-7 и составе 11 и препарате Prescedex® через мембрану культуры клеток ротовой полости



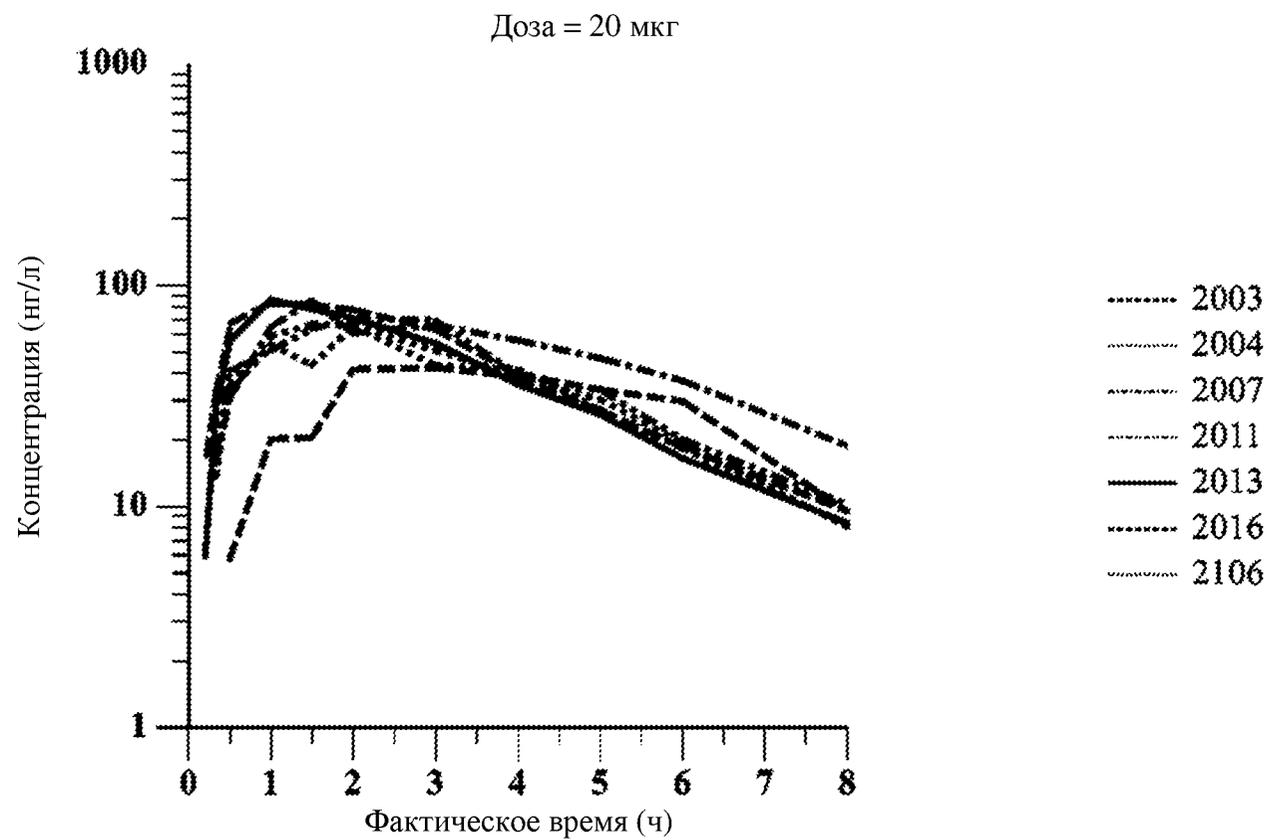
ФИГ. 4. Среднее значение логарифма концентрации дексмететомидина в плазме в зависимости от времени для уровней доз 10, 20 и 40 мкг дексмететомидина для сублингвальной пленки, полулогарифмическая шкала



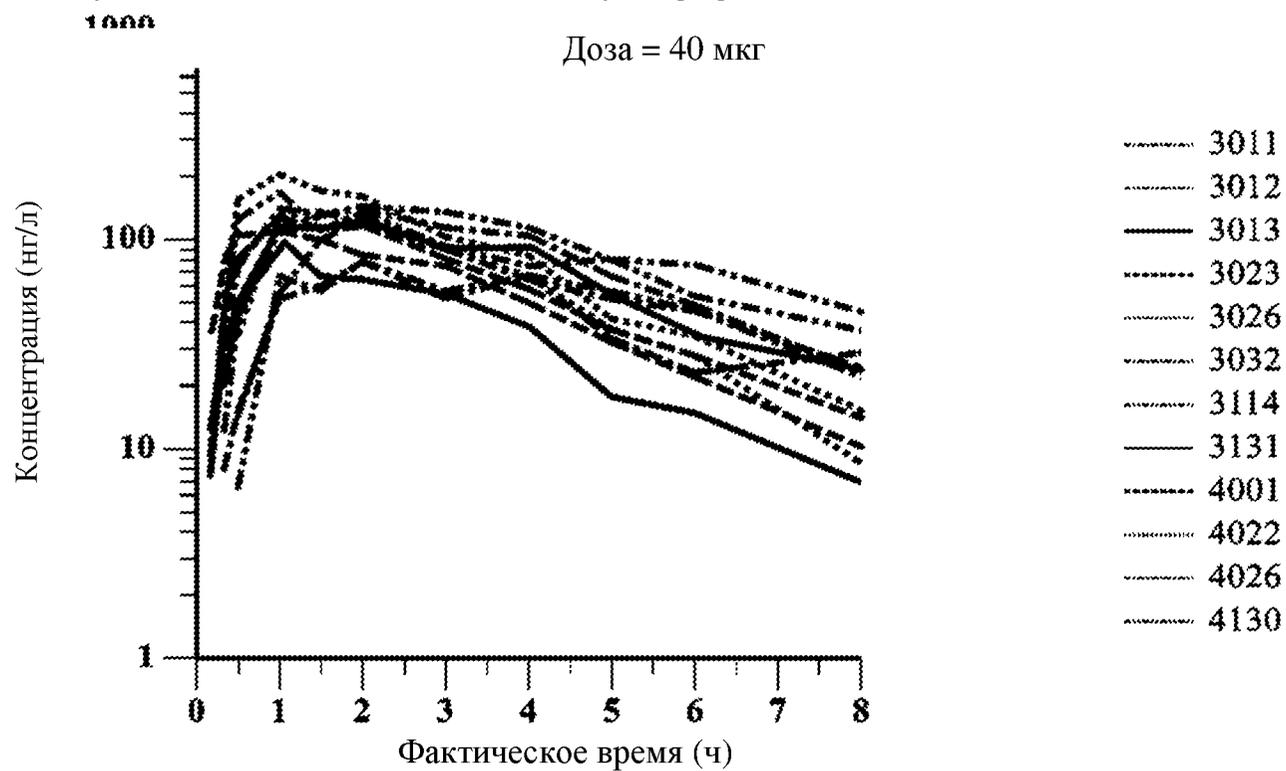
ФИГ. 5А. Индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10 мкг) в полулогарифмической шкале



ФИГ. 5В. Индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (20 мкг) в полулогарифмической шкале

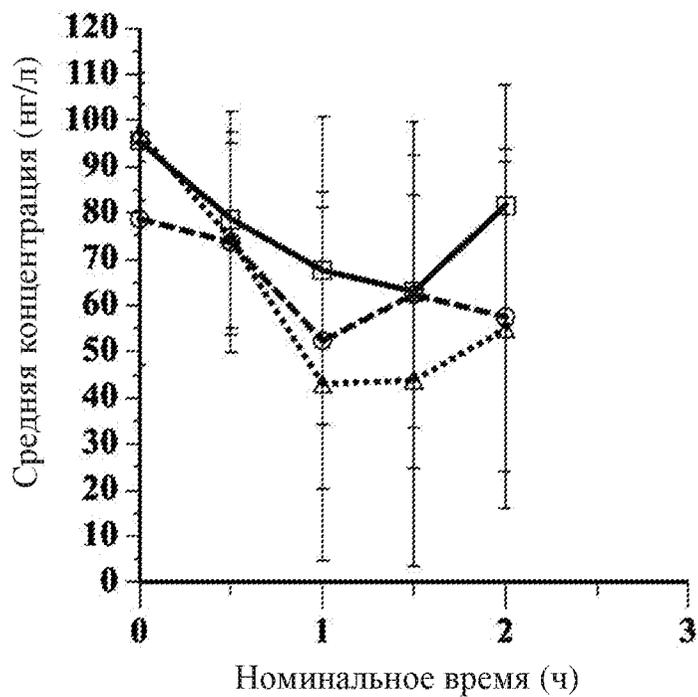


ФИГ. 5С. Индивидуальные профили зависимости концентрации дексмететомидина от времени для всех субъектов по дозам после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (40 мкг) в полулогарифмической шкале

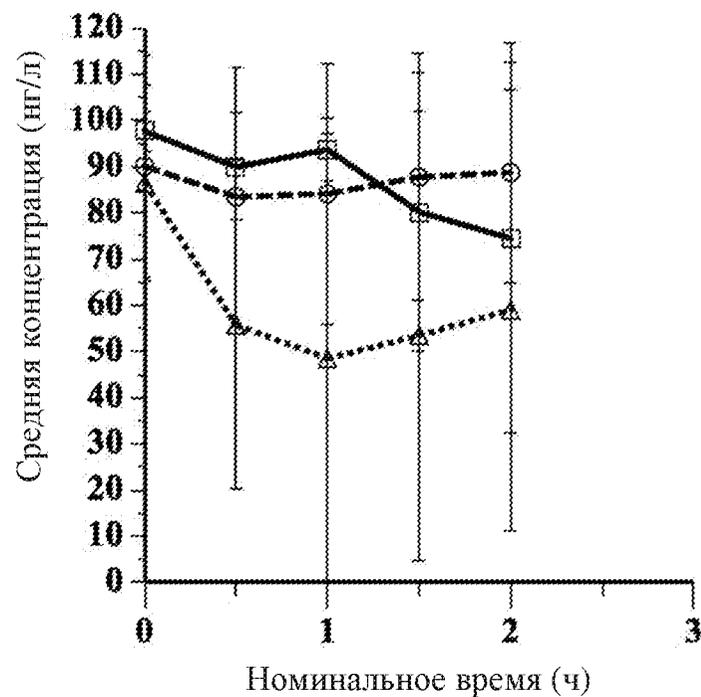


ФИГ. 6. Среднее значение VAS/S по сравнению с номинальным временем после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40 мкг) и плацебо

Лечение = Дексмететомидиновая сублингвальная пленка



Лечение = Плацебо

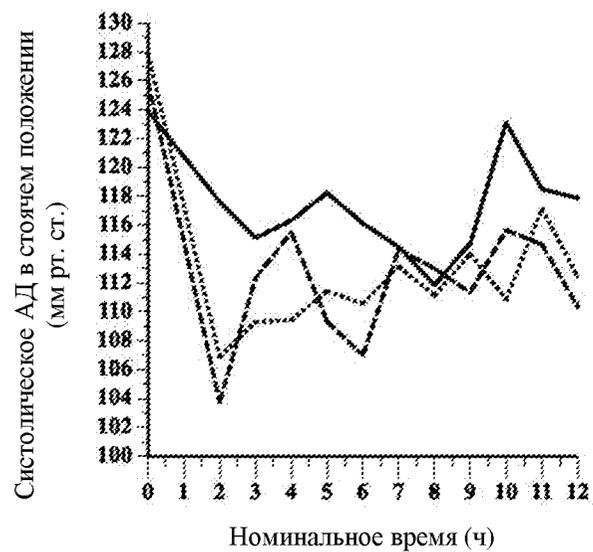


Когорта

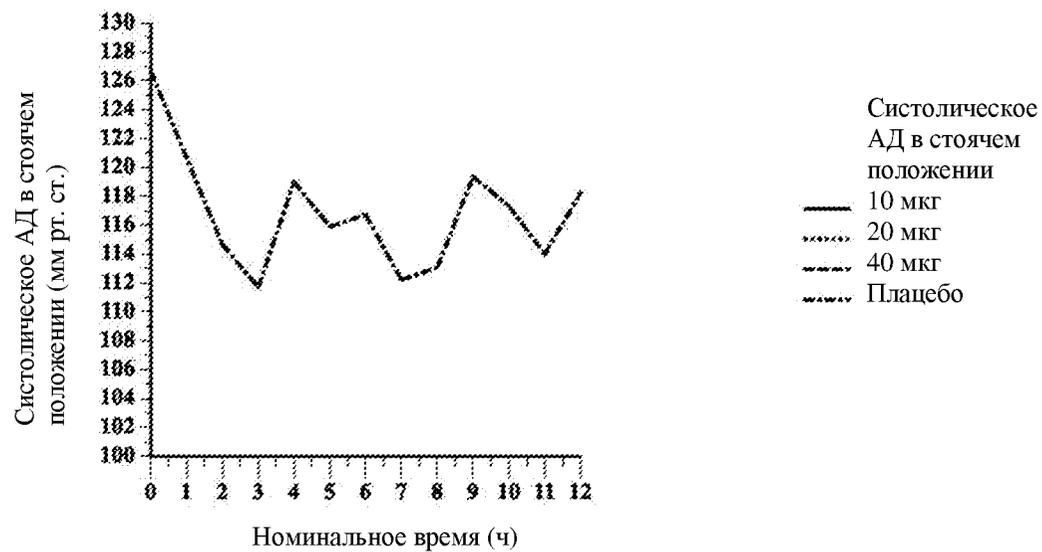
- 10 мкг
- 20 мкг
- 40 мкг

ФИГ. 7. Систолическое АД в стоячем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмедетомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40 мкг) и плацебо

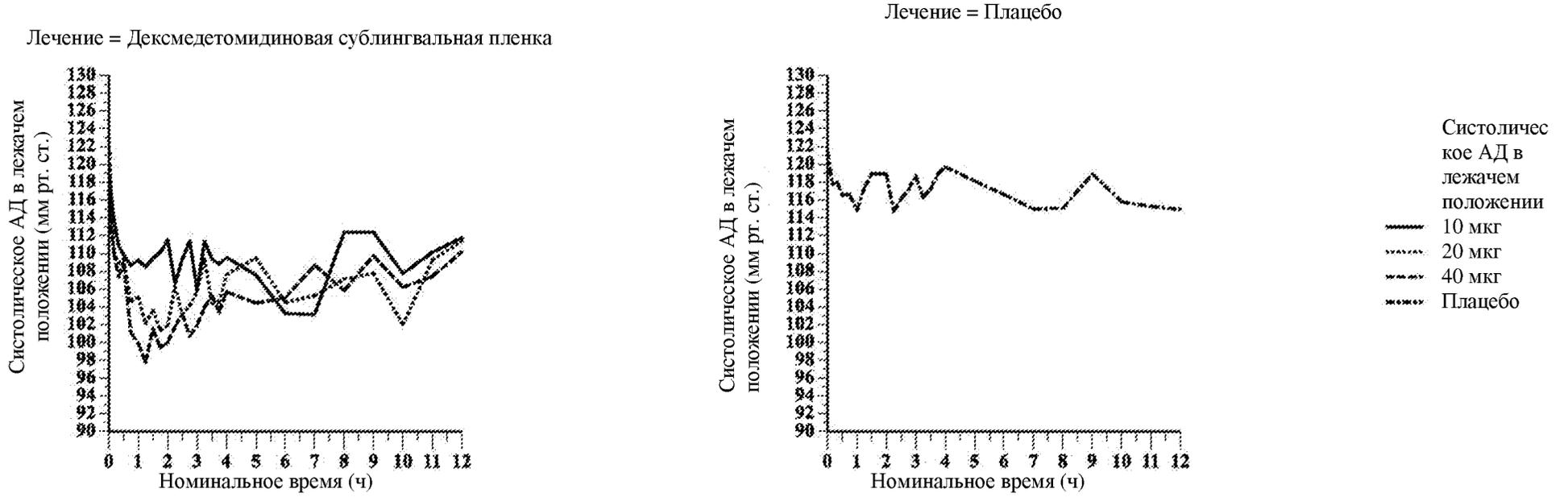
Лечение = Дексмедетомидиновая сублингвальная пленка



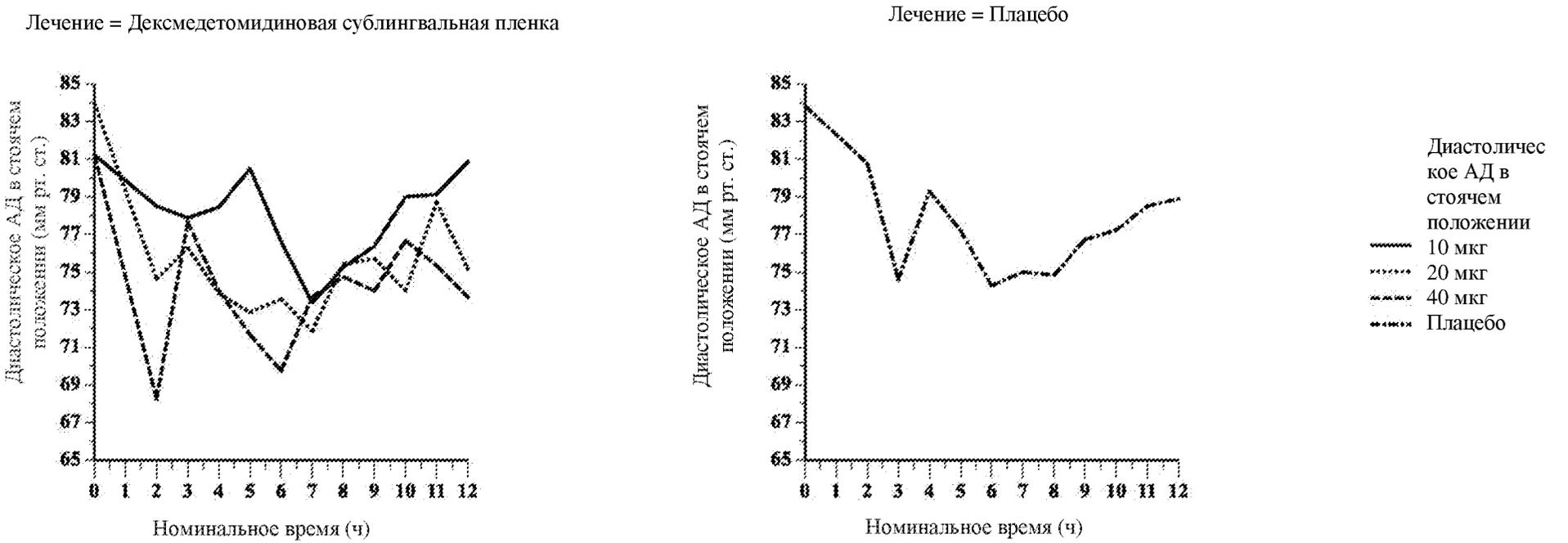
Лечение = Плацебо



ФИГ. 8. Систолическое АД в лежачем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки (10, 20, 40 мкг) и плацебо

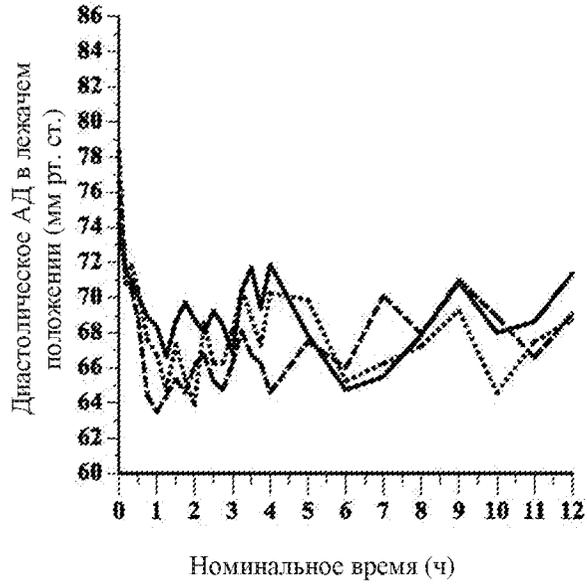


ФИГ. 9. Диастолическое АД в стоячем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо

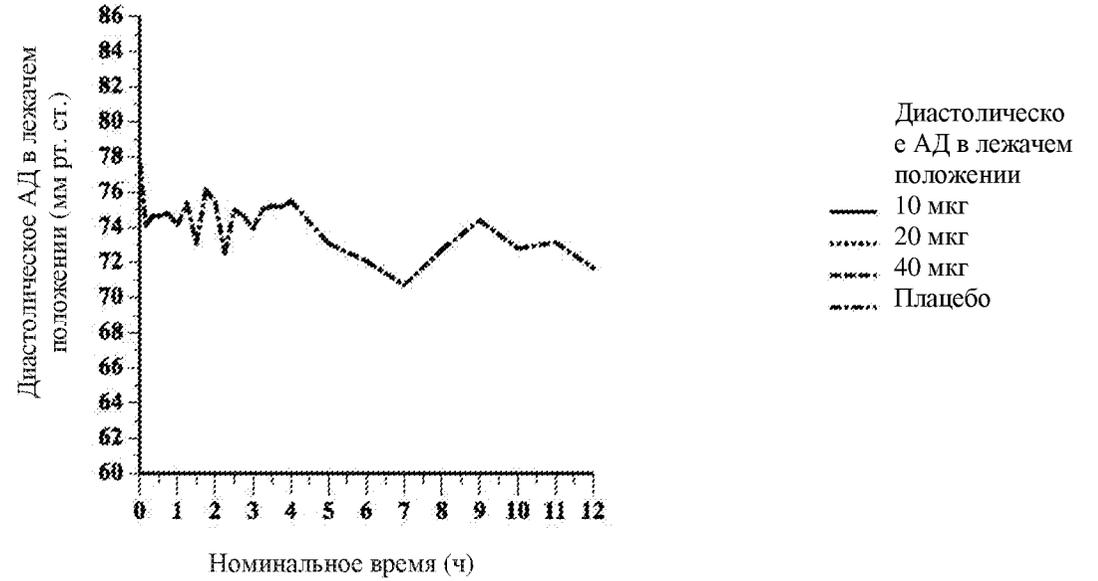


ФИГ. 10. Диастолическое АД в лежачем положении в зависимости от номинального времени после введения дексмететомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо

Лечение = Дексмететомидиновая сублингвальная пленка

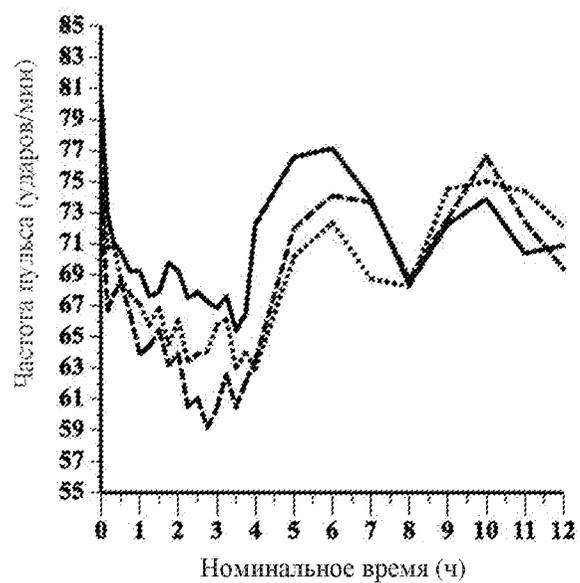


Лечение = Плацебо

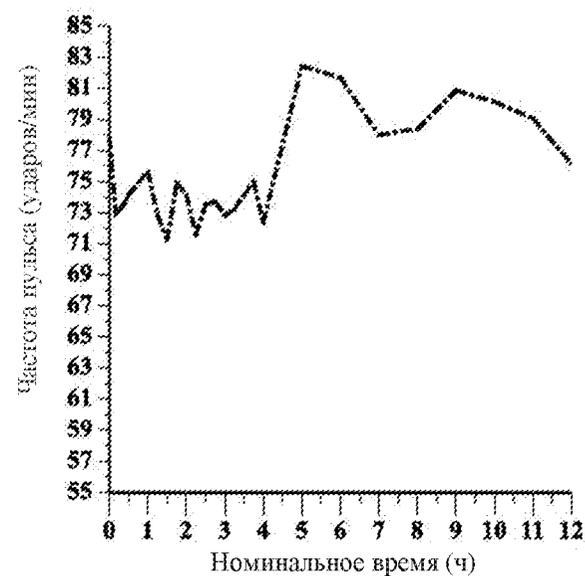


ФИГ. 11. Частота пульса в зависимости от номинального времени после введения дексмедетомидиновой сублингвальной пленки на 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо

Лечение = Дексмедетомидиновая сублингвальная пленка

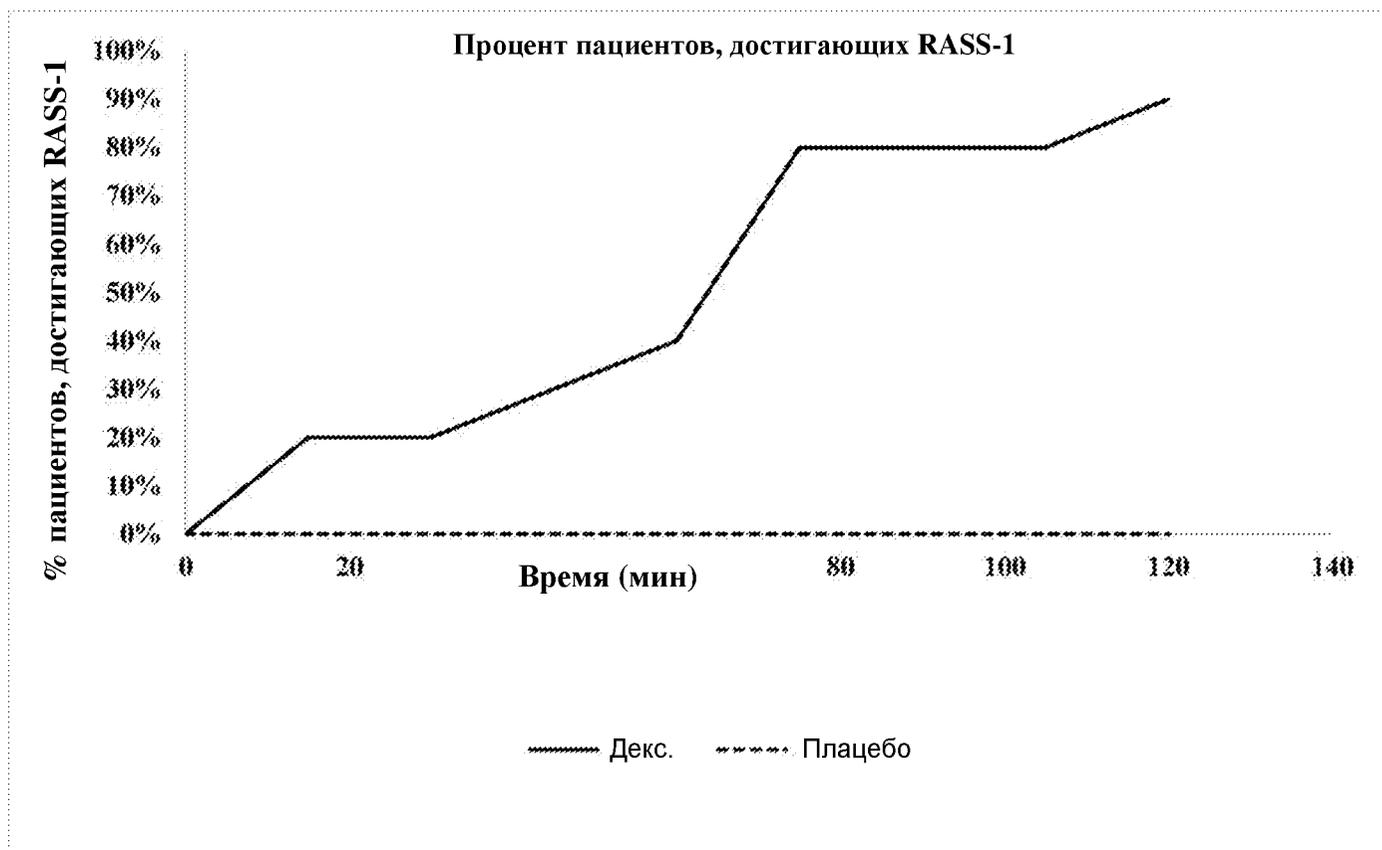


Лечение = Плацебо

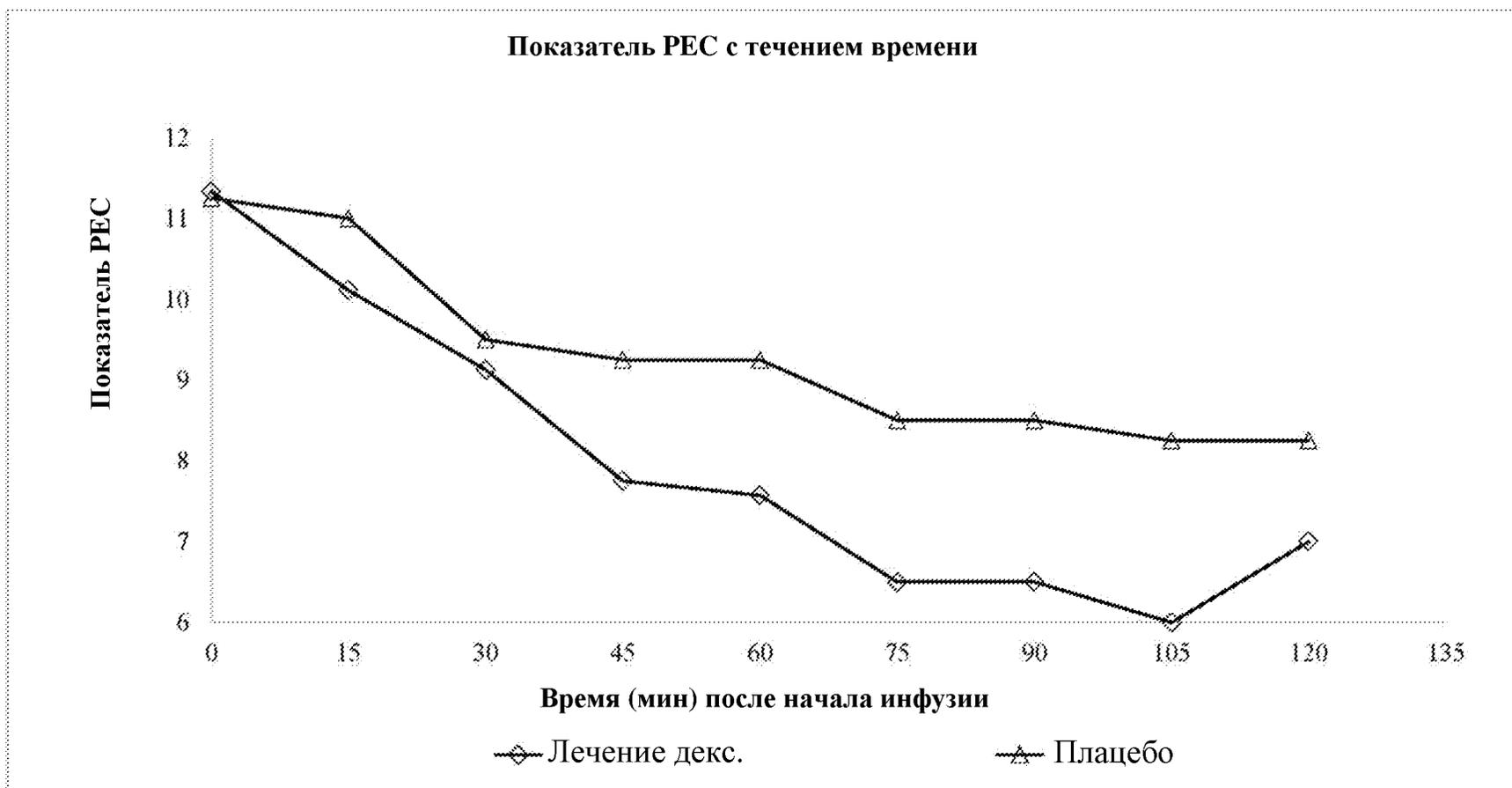


Частота  
пульса  
— 10 мкг  
- - - 20 мкг  
- - - 40 мкг  
- - - Плацебо

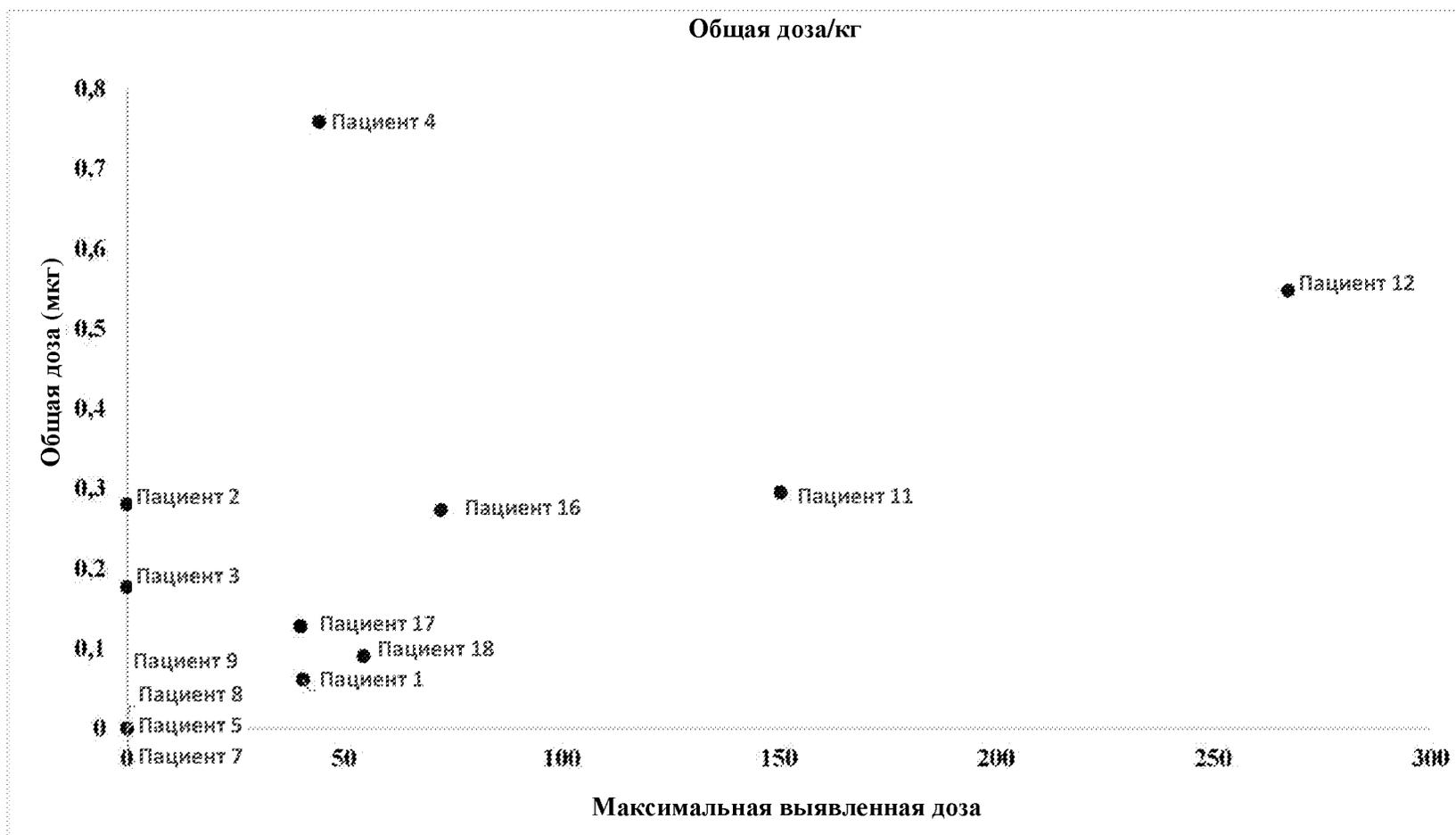
ФИГ. 12. Процент пациентов с шизофренией, достигших RASS -1 в группе лечения (группе, получавшей в/в лечение дексмететомидина гидрохлоридом) по сравнению с группой плацебо



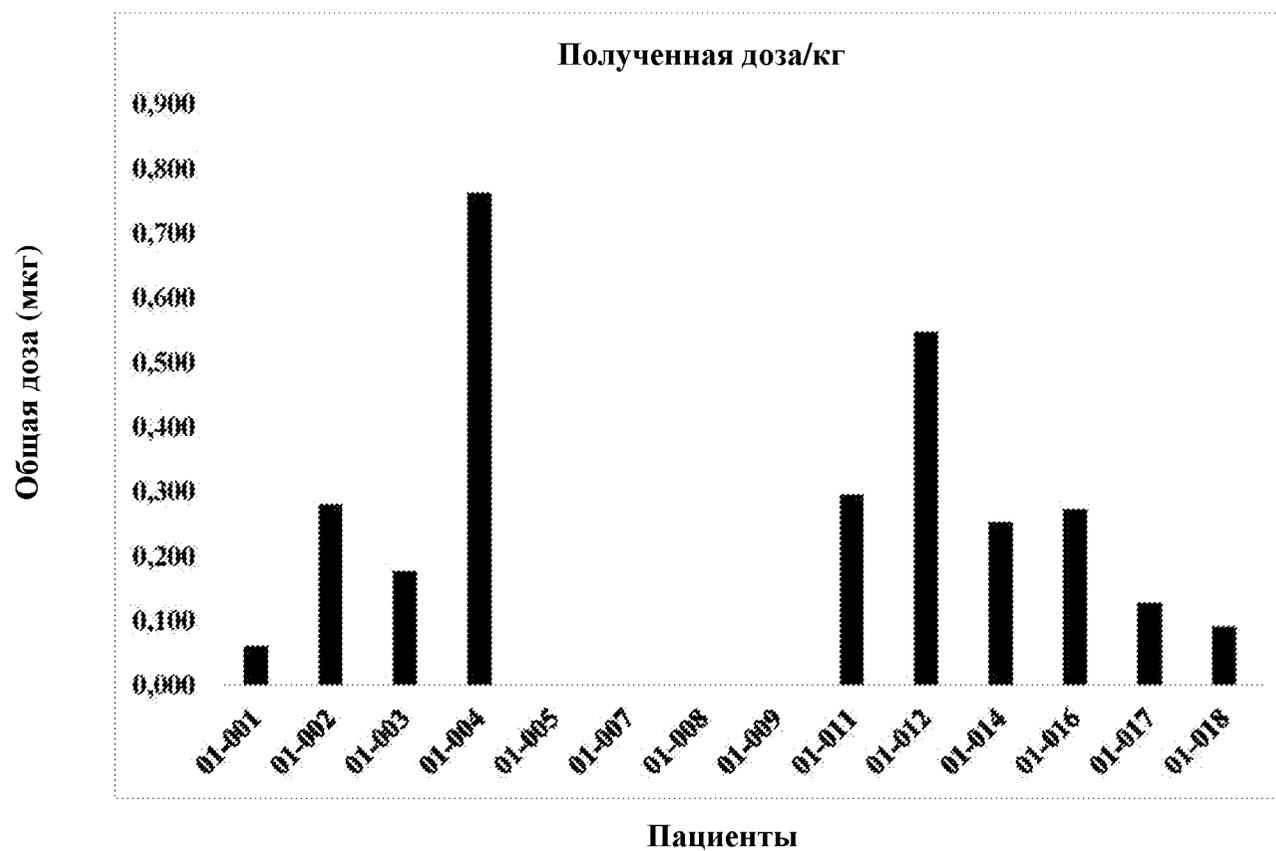
ФИГ. 13. Среднее снижение показателя PEC у пациентов с шизофренией в группе лечения (группе, получавшей в/в лечение дексмететомидина гидрохлоридом) по сравнению с группой плацебо



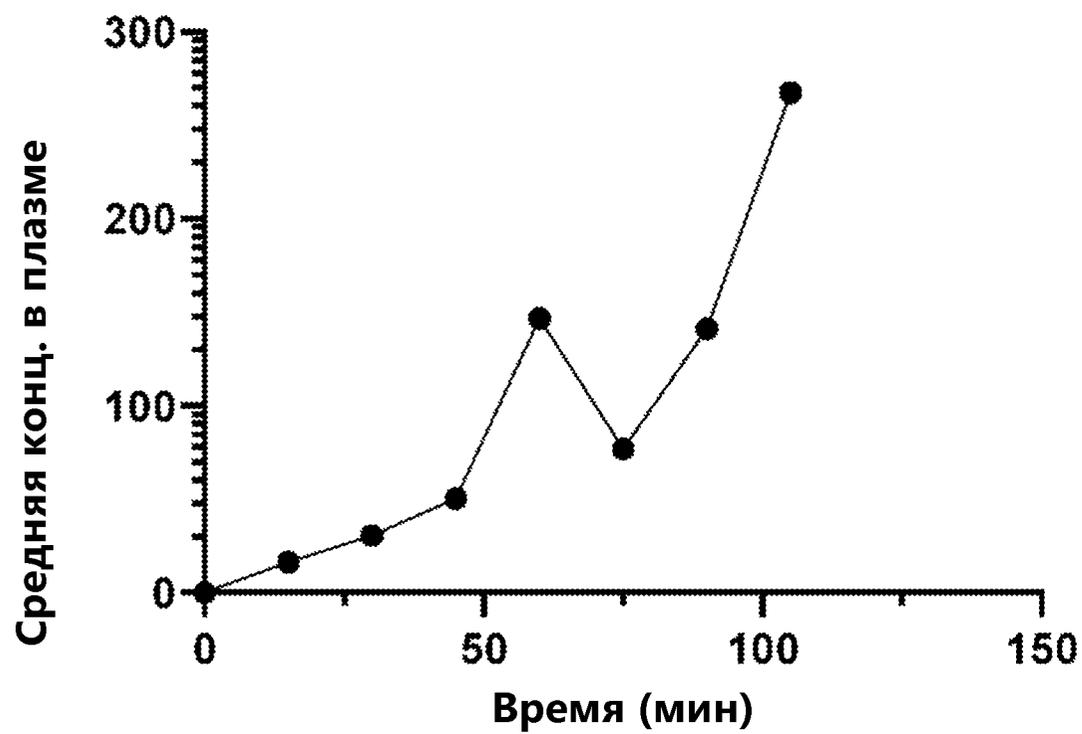
ФИГ. 14. Максимальные дозы в/в дексмететомидина гидрохлорида, получаемые пациентами с шизофренией для лечения ажитации



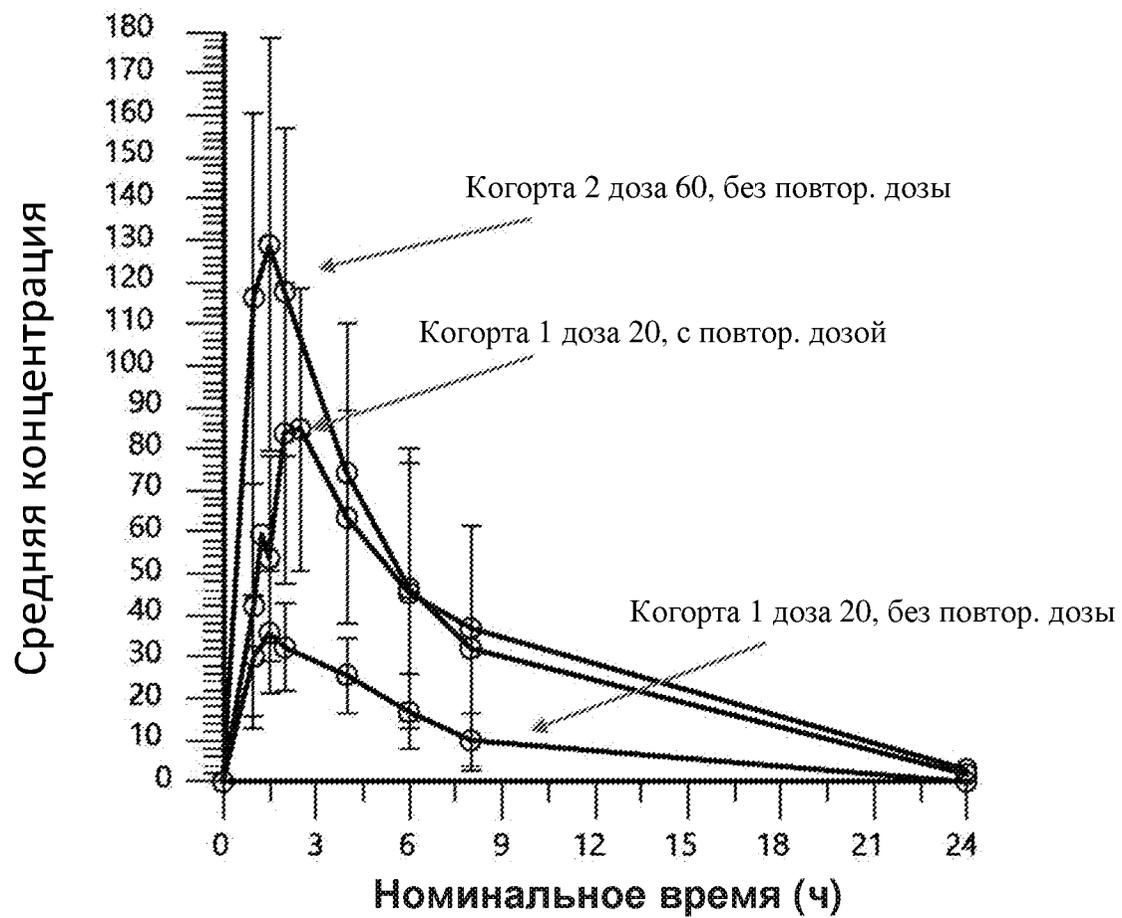
ФИГ. 15. Общая внутривенная доза в/в дексмедетомидина гидрохлорида, полученная пациентами с шизофренией для лечения ажитации



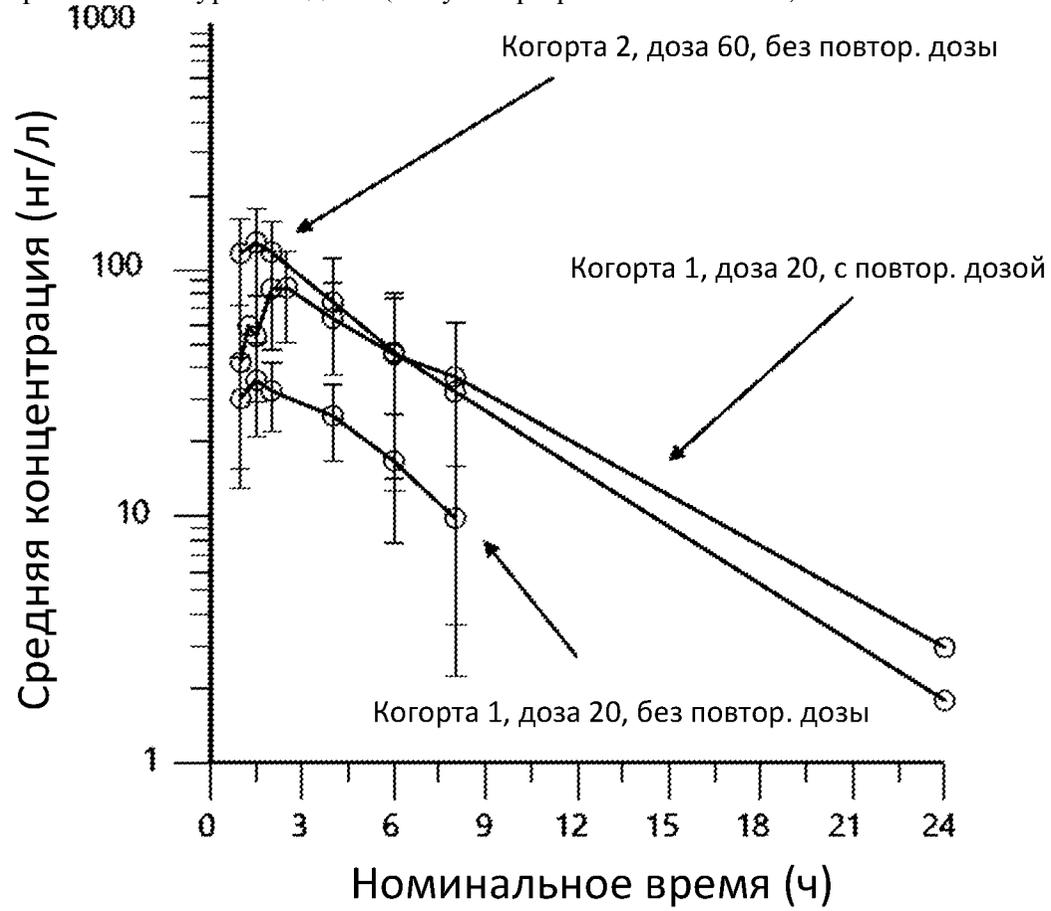
ФИГ. 16. Средняя концентрация в плазме (пг/мл) в зависимости от фактического времени. Средние значения концентрации в плазме у пациентов с шизофренией, получавших в/в лечение дексмететомидина гидрохлоридом, полулогарифмическая шкала



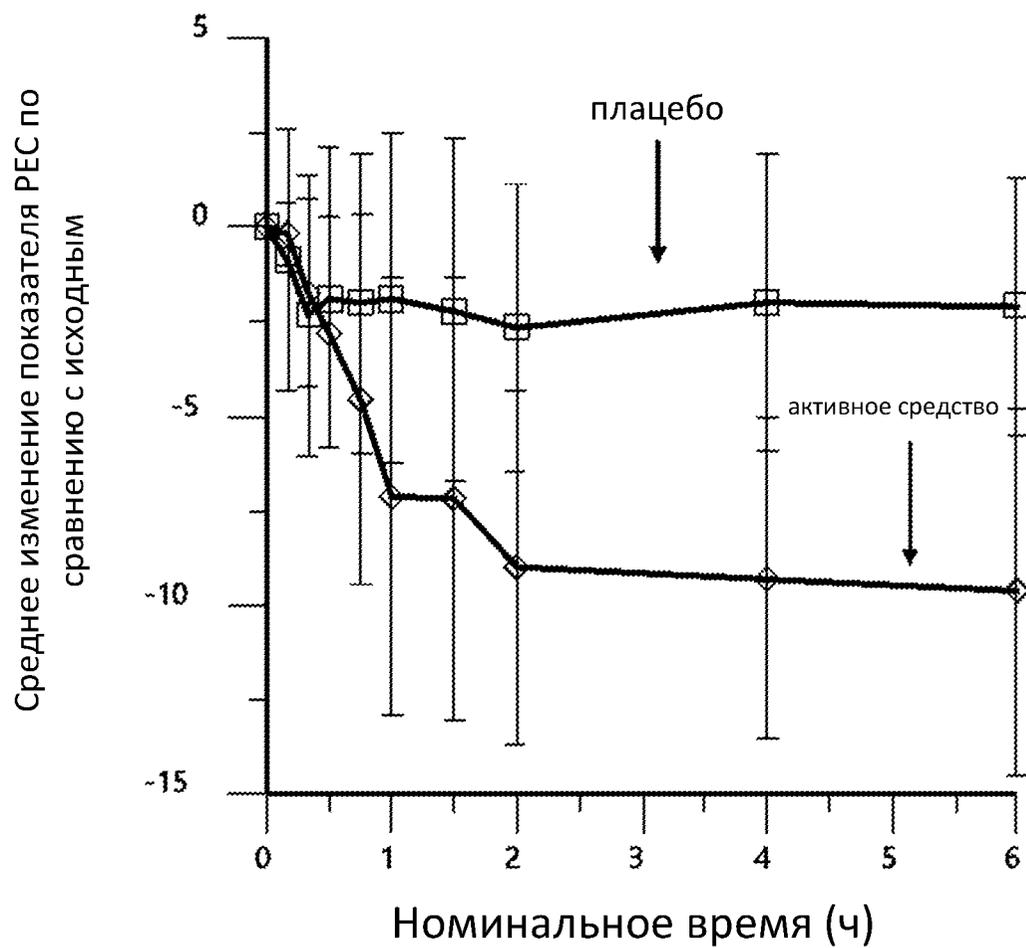
ФИГ. 17. Средняя концентрация ( $\pm$  CO) дексмететомидина в плазме от времени, отсортированная по уровню дозы (линейная шкала)



ФИГ. 18. Средняя концентрация ( $\pm$  CO) дексмедетомидина в плазме от времени, отсортированная по уровню дозы (полулогарифмическая шкала)



ФИГ. 19. Среднее изменение ( $\pm$  CO) показателя PЕС по сравнению с исходным (когорта 3, доза 120 мкг, без повтор. дозы)



ФИГ. 20. Среднее процентное изменение ( $\pm$  CO) показателя PЕC по сравнению с исходным (когорта 3, доза 120 мкг, без повтор. дозы)

