(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290368 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.24

(22) Дата подачи заявки
2020.07.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4174*** (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(54) СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ БЕЗ ИНДУЦИРОВАНИЯ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА

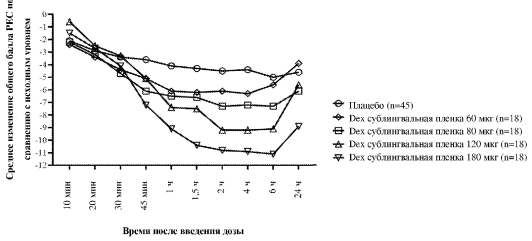
(31) **62/876,371; 62/877,056; 62/943,022; 62/963,769; 62/970,411; 62/977,554; 63/037,759**
(32) **2019.07.19; 2019.07.22; 2019.12.03; 2020.01.21; 2020.02.05; 2020.02.17; 2020.06.11**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/042618**
(87) **WO 2021/016112 2021.01.28**
(88) **2021.04.08**

(71) Заявитель:
БАЙОКСЭЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.; АРКС, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Какуману Васукумар, Хэнли Дэвид Кристиан, Йокка Фрэнк, Латхиа Четан Далпатбхаи, Барнхарт Скотт Дэвид, Раджачандран Лаванья, Ризингер Роберт (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены способы введения относительно высоких доз дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку, не индуцирующих при этом значимого седативного эффекта. Описанные способы, в частности, пригодны для лечения ажитации, особенно ассоциированной с нейродегенеративными и/или нейропсихиатрическими заболеваниями, такими как шизофрения, биполярное состояние, такое как биполярное расстройство или мания, деменция, депрессия или делирий.



202290368 A1

202290368 A1

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ БЕЗ ИНДУЦИРОВАНИЯ СЕДАТИВНОГО ЭФФЕКТА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ:

[01] Эта заявка претендует на приоритет в соответствии с 35 U.S.C. 119 (e) по предварительной заявке на патент США № 62/876 371 от 19 июля 2019 г.; предварительной заявке на патент США № 62/877 056 от 22 июля 2019 г.; предварительной заявке на патент США № 62/963 769 от 21 января 2020 г.; предварительной заявке на патент США № 62/970 411 от 5 февраля 2020 г.; предварительной заявке на патент США № 62/977 554 от 17 февраля 2020 г.; предварительной заявке на патент США № 63/037 759 от 11 июня 2020 г. предварительной заявке на патент США № 62/943 022 от 3 декабря 2019 г.; описания каждой из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ:

[02] В настоящем документе описаны способы лечения субъекта-человека, имеющего патологическое состояние (например, ажитацию), проявления которого можно уменьшить с помощью агониста альфа-2-адренергических рецепторов. Указанные способы включают введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в пригодной дозе и с помощью соответствующего пути введения для достижения профиля концентрации в плазме, который обеспечивает быстрое улучшение состояния субъекта, не вызывая при этом значительного седативного эффекта. Схемы введения также выбирают для обеспечения максимального терапевтического эффекта для субъекта без каких-либо значительных побочных эффектов, таких как нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Пригодные пути введения включают сублингвальный, буккальный, пероральный, интраназальный и парентеральный. Описанные способы особенно пригодны для лечения ажитации или признаков ажитации, особенно когда они ассоциированы с нейродегенеративными и/или психоневрологическими заболеваниями, такими как шизофрения, биполярное состояние, такое как биполярное расстройство или мания, слабоумие, депрессия и делирий.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ:

[03] 17 декабря 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило продукт на основе дексмедетомидина, PRECEDEX®, в форме раствора для внутривенного введения для непрерывной инфузии, который показан в качестве седативного средства для первично интубированных и искусственно вентилируемых пациентов во время лечения в условиях интенсивной терапии. Позже PRECEDEX® был одобрен в качестве седативного средства для неинтубированных пациентов до и/или во время хирургических и других процедур.

[04] Дексмедетомидин также вводили внутривенно и другими путями для лечения ряда состояний, часто в пери- или послеоперационном периоде, включая лечение боли, тревожности, делирия, симптомов отмены опиоидов, нарушений сна и ажитации. Однако введение дексмедетомидина в соответствующей лекарственной форме для обеспечения эффективного и быстрого облегчения состояния пациента, не вызывая при этом значительного седативного эффекта, является сложной задачей. Применение дексмедетомидина в клинической практике также ограничено из-за его общих побочных эффектов, таких как гипотензия и брадикардия. Например, значительные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы возникали при терапевтических дозах после введения дексмедетомидина гидрохлорида в виде сублингвального спрея или таблеток или внутривенно. Таким образом, существует постоянная неудовлетворенная потребность в эффективном продукте дексмедетомидина, который не вызывает значительного седативного действия и, желательно, является эффективным, не вызывая также значительных побочных эффектов, таких как явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Неудовлетворенная потребность особенно остро ощущается в лекарственных средствах, не вызывающих привыкания, которые могут эффективно лечить ажитацию или признаки ажитации, не вызывая при этом вышеупомянутых побочных эффектов и седации.

[05] Авторы настоящей заявки неожиданно обнаружили, что относительно высокие дозы дексмедетомидина гидрохлорида могут хорошо переноситься людьми, не вызывая сопутствующего значительного седативного эффекта, при введении посредством определенных схем лечения. Например, согласно настоящему изобретению,

продемонстрировано, что доза по меньшей мере 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида, вводимая сублингвально, является эффективной для лечения ажитации, не вызывает значительного седативного эффекта и при этом безопасна и хорошо переносится. Неожиданно было обнаружено, что дозы 120 мкг и 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида, вводимые сублингвально, например, посредством пленки, демонстрируют фармакокинетические профили, превосходящие PRECEDEX®, что приводит к меньшему количеству побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что субъекты хорошо отвечают на лечение, когда дексмедетомидина гидрохлорид вводят в дозах по меньшей мере 180 мкг, и демонстрируют значительное уменьшение проявлений ажитации уже через 45 минут после введения, при этом успокаивающий эффект сохраняется в течение длительного периода времени, например, по меньшей мере до 24 часов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ:

[06] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа), без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, около 3800 нг*ч/л.

[07] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, около 1800 нг*ч/л.

[08] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного

седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, от около 600 нг*ч/л до около 12600 нг*ч/л.

[09] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, от около 590 нг*ч/л до около 8750 нг*ч/л.

[010] В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы. В другом варианте осуществления, дополнительную дозу 90 мкг или 60 мкг можно принять через 2 часа после первой дозы.

[011] В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы. В другом варианте осуществления, дополнительную дозу 90 мкг или 60 мкг можно принять через 2 часа после первой дозы.

[012] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида сублингвально в виде разовой дозы субъекту-человеку, при этом указанное введение приводит к существенно более низким уровням системной экспозиции дексмедетомидина, чем введение PRECEDEX® в его наивысшей одобренной дозе, что измерено сравнительными значениями Cmax и AUC.

[013] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида сублингвально в виде разовой дозы субъекту-человеку, при этом указанное введение приводит к существенно более низким уровням системной экспозиции дексмедетомидина, чем введение PRECEDEX® в его наивысшей одобренной дозе, что измерено сравнительными значениями Cmax и AUC.

[014] Более низкая системная экспозиция снижает риск снижения кровяного давления и/или угнетения дыхания, которые обычно возникают при введении эффективных количеств PRECEDEX®.

[015] В некоторых вариантах осуществления, введение около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида сублингвально в виде разовой дозы обеспечивает примерно трехкратное снижение значения Cmax по сравнению с введением PRECEDEX®. В некоторых вариантах осуществления, вышеупомянутое сублингвальное введение обеспечивает примерно 7,5-кратное снижение значения AUC по сравнению с введением PRECEDEX®. В одном конкретном варианте осуществления, введение субъекту-человека сублингвальной пленки, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида, обеспечивает примерно трехкратное снижение значения Cmax и примерно 7,5-кратное снижение значения AUC по сравнению с введением PRECEDEX®.

[016] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение субъекту-человеку около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально или буккально, причем указанное введение приводит к средним уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ около 2900 нг*ч/л.

[017] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение субъекту-человеку около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально или буккально, причем указанное введение приводит к средним уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax около 220 нг/л и AUC от T0 до T∞ около 1420 нг*ч/л.

[018] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение субъекту-человеку около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально или буккально, причем указанное введение приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[019] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается введение субъекту-человеку около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально или буккально, причем указанное введение приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

[020] В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение от около 30 мкг, 60 мкг или 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы в день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение через слизистую оболочку полости рта разовой дозы, содержащей от около 30 мкг до около 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом не менее 2 часов (например, 2, 4, 6, 8 или 12 часов) в случае стойкой или рецидивирующей ажитации. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид) вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки.

[021] В настоящем изобретении предлагается способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение

указанному субъекту дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день, при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней. В некоторых вариантах осуществления, период отмены может составлять 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня. В другом варианте осуществления, субъекта-человек является взрослым (в возрасте по меньше мере 18 лет). В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (т.е. сублингвально, буккально), перорально, интраназально или парентерально. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид) вводят сублингвально в виде пленки. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидинили его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку рта в диапазоне доз от около 30 мкг до около 200 мкг. В конкретном варианте осуществления, дексмедетомидинили его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в стандартной дозе, содержащей около 30 мкг, примерно 60 мкг, около 90 мкг, 120 мкг или 180 мкг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, опиоид может быть выбран из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

[022] В настоящем изобретении также предлагаются способы контроля или лечения ажитации при делирии у субъектов, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, субъект является госпитализированным. В некоторых вариантах осуществления, субъект госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта в стандартной дозе, содержащей около 20 или 60 мкг в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, каждую единицу дозы можно вводить от одного до четырех раз с подходящим интервалом дозирования (например, по меньшей мере 0,5 часа) для получения желаемого эффекта; например, дозу 20 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы, чтобы получить эффект дозы 80 мкг, или дозу 60 мкг вводят четыре

раза с интервалом дозирования 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы, чтобы получить эффект дозы 240 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки.

[023] В настоящем изобретении также предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[024] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[025] В настоящем изобретении также предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[026] В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмедетомидина гидрохлорид), пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, при этом возраст пациента составляет по меньше мере 18 лет и при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней. Термин «синдром отмены опиоидов» относится к множеству симптомов и жалоб, возникающих при резком прекращении или быстром снижении обычной дозы опиоидов. Физические проявления могут включать потливость, тошноту, зевоту, озноб, диарею, расширение зрачков, пилоэрекцию, тахикардию, повышение кровяного давления, гиперчувствительность к боли, спазмы желудка и спазмы мышц. Наблюдаемые психологические проявления синдрома отмены опиоидов могут включать ажитацию, дисфорию, беспокойство, раздражительность, тревожность и депрессию. В некоторых вариантах осуществления, симптом отмены опиоидов представляет собой ажитацию. Первые проявления часто начинаются в течение 6-24 часов после последнего употребления опиоидов. В некоторых вариантах осуществления, лечение или облегчение синдрома отмены опиоидов относится к лечению или уменьшению одного или большего количества из вышеупомянутых симптомов. Лечение или улучшение состояния можно измерить с помощью множества хорошо известных в данной области способов, включая, помимо прочего, Клиническую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop).

[027] В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмедетомидина гидрохлорида). В некоторых вариантах осуществления, доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

[028] В настоящем изобретении также предлагаются способы достижения ≥40% снижения ажитации в течение 2 часов после введения композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, что измерено по шкале PEC. В некоторых вариантах осуществления, ажитация снижается по истечению периода времени от около 20 минут до около 1 часа; например, около 20 минут, около

30 минут или около 40 минут. В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации составляет ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80%, ≥90% или ≥100%. В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации сохраняется более чем около 2 часов. Например, снижение ажитации сохраняется в течение около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 120 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 180 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет шизофрению. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет биполярное расстройство.

[029] В настоящем изобретении также предлагается способ достижения снижения балла PEC при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом снижение балла PEC составляет от около -8 до около -10, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC составляет около -8, около -9 или около -10.

[030] В настоящем изобретении также предлагается способ достижение улучшения балла ACES в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла ACES составляет от около 3 до около 4, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, балл ACES составляет около 4.

[031] В настоящем изобретении также предлагается способ достижение улучшения балла CGI-I в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла CGI-I составляет около 1 (очень сильное улучшение) или около 2 (сильное улучшение), и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов,

около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, балл CGI-I составляет около 1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[032] Фиг. 1: демонстрирует среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пациентов с шизофренией (совокупность пациентов согласно назначенному лечению), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[033] Фиг. 2: демонстрирует процент ответчиков по общему баллу PEC среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов согласно назначенному лечению), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[034] Фиг. 3: демонстрирует разрешение ажитации, измеряемое путем достижения не менее 4 пунктов по шкале ACES среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов согласно назначенному лечению), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Планки погрешностей на фигуре представляют собой «стандартную ошибку». Приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[035] Фиг. 4: демонстрирует процент ответчиков по баллу CGI-I среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов согласно назначенному лечению), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Планки

погрешностей на фигуре представляют собой «стандартную ошибку». Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[036] Фиг. 5A: демонстрирует среднюю концентрацию дексмедетомидина в плазме в зависимости от номинального времени, отсортированную по дозе и повторной дозе (полулогарифмическая шкала) у пациентов с шизофренией (фармакокинетическая популяция), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (20 мкг, 20 мкг (повторная доза), 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (20 мкг и 60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[037] Фиг. 5B: демонстрирует среднюю концентрацию дексмедетомидина в плазме в зависимости от номинального времени, отсортированную по дозе и повторной дозе (линейная шкала) у пациентов с шизофренией (фармакокинетическая популяция), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (20 мкг, 20 мкг (повторная доза), 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (20 мкг и 60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[038] Фиг. 6A: демонстрирует средние значения систолического кровяного давления (SBP) в покое среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов для оценки безопасности), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[039] Фиг. 6B: демонстрирует средние значения диастолического кровяного давления (DBP) в покое среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов

для оценки безопасности), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[040] Фиг. 6C: демонстрирует средние значения частоты пульса (HR) в покое среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов для оценки безопасности), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[041] Фиг. 7A: демонстрирует среднее изменение систолического кровяного давления (SBP) по сравнению с исходным уровнем в покое среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов для оценки безопасности), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[042] Фиг. 7B: демонстрирует среднее изменение диастолического кровяного давления (DBP) по сравнению с исходным уровнем в покое среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов для оценки безопасности), получавших сублингвальную пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[043] Фиг. 7C: демонстрирует среднее изменение частоты пульса (HR) в покое по сравнению с исходным уровнем среди пациентов с шизофренией в динамике (совокупность пациентов для оценки безопасности), получавших сублингвальную

пленку, содержащую дексмедетомидина гидрохлорид (60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг), по сравнению с группой плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (60 мкг) описано в Примере 1, а приготовление сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) описано в Примере 2.

[044] Фиг. 8: демонстрирует логарифмическую зависимость средней концентрации дексмедетомидина в плазме от времени для уровней доз 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг сублингвальной пленки дексмедетомидина (полулогарифмическая шкала). «Планки погрешностей» представляют собой 1 стандартное отклонение.

[045] Фиг. 9A: демонстрирует индивидуальные профили «концентрация дексмедетомидина - время» для всех субъектов в зависимости от дозы после введения сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг), полулогарифмическая шкала. Пример сублингвальной пленки дексмедетомидина представлен в Примере 1.

[046] Фиг. 9B: демонстрирует индивидуальные профили «концентрация дексмедетомидина - время» для всех субъектов в зависимости от дозы после введения сублингвальной пленки дексмедетомидина (20 мкг), полулогарифмическая шкала. Пример сублингвальной пленки дексмедетомидина представлен в Примере 1.

[047] Фиг. 9C: демонстрирует индивидуальные профили «концентрация дексмедетомидина - время» для всех субъектов в зависимости от дозы после введения сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг), полулогарифмическая шкала. Приготовление сублингвальной пленки с дексмедетомидином описано в Примере 1.

[048] Фиг. 10: демонстрирует средний балл по шкале VAS/S в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином (10 мкг, 20 мкг, 40 мкг) и плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[049] Фиг. 11: демонстрирует показатели систолического BP в положении стоя в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином (10 мкг, 20 мкг, 40 мкг) и плацебо. Приготовление сублингвальной

пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[050] Фиг. 12: демонстрирует показатели систолического BP в положении лежа в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[051] Фиг. 13: демонстрирует показатели диастолического BP в положении лежа в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[052] Фиг. 14: демонстрирует показатели диастолического BP в положении лежа в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[053] Фиг. 15: демонстрирует показатели частоты пульса в зависимости от номинального времени после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином 10 мкг, 20 мкг и 40 мкг и плацебо. Приготовление сублингвальной пленки дексмедетомидина (10 мкг и 20 мкг) и сублингвальной пленки дексмедетомидина (40 мкг) описано в Примере 1.

[054] Фиг. 16: демонстрирует процент пациентов с шизофренией, достигших RASS -1 в группе лечения (группа, получавшая дексмедетомидина гидрохлорид в/в), по сравнению с группой плацебо.

[055] Фиг. 17: демонстрирует среднее снижение балла PEC в динамике у пациентов с шизофренией в группе лечения (группа, получавшая дексмедетомидина гидрохлорид в/в) по сравнению с группой плацебо.

[056] Фиг. 18: демонстрирует максимальные в/в дозы дексмедетомидина гидрохлорида, получаемые пациентами с шизофренией для лечения ажитации.

[057] Фиг. 19: демонстрирует суммарную внутривенную дозу дексмедетомидина гидрохлорида, получаемую пациентами с шизофренией для лечения ажитации.

[058] Фиг. 20: демонстрирует среднюю концентрацию в плазме (пг/мл) в зависимости от фактического времени у пациентов с шизофренией, получавших дексмедетомидина гидрохлорид.

[059] Фиг. 21A: демонстрирует изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пациентов с шизофренией до 2 часов после введения дозы 120 мкг и 180 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной тонкой пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо.

[060] Фиг. 21B: демонстрирует изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пациентов с шизофренией до 6 часов после введения дозы 120 мкг и 180 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо.

[061] Фиг. 22: демонстрирует улучшение в виде успокоения пациентов с шизофренией через 2 часа и 4 часа после введения 120 мкг (средний столбец) и 180 мкг дексмедетомидина (правый столбец) в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[062] Фиг. 23: демонстрирует процент ответа у пациентов с шизофренией через 30 минут, 60 минут, 120 минут и 240 минут после введения 120 мкг (средний столбец) и 180 мкг дексмедетомидина (правый столбец) в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI).

[063] Фиг. 24A: демонстрирует изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пациентов с биполярным расстройством до 2 часов после введения дозы 120 мкг и 180 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо.

[064] Фиг. 24B: демонстрирует изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем у пациентов с биполярным расстройством до 6 часов после введения дозы 120

мкг и 180 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо.

[065] Фиг. 25 демонстрирует улучшение в виде успокоения пациентов с биполярным расстройством через 2 часа и 4 часа после введения 120 мкг (средний столбец) и 180 мкг дексмедетомидина (правый столбец) в виде сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[066] Фиг. 26 демонстрирует процент ответа у пациентов с биполярным расстройством через 30 минут, 60 минут, 120 минут и 240 минут после введения 120 мкг (средний столбец) и 180 мкг дексмедетомидина (правый столбец) в форме сублингвальной пленки (как описано в примере 2) по сравнению с плацебо (левый столбец), что измерено по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ:

СОКРАЩЕНИЯ:

[067] ACES: шкала оценки ажитации и спокойствия;

[068] AD: болезнь Альцгеймера;

[069] AE: нежелательное явление;

[070] AUC: площадь под кривой;

[071] AUClast: площадь под кривой, рассчитанная до последнего наблюдаемого момента времени;

[072] AUC0-Inf: Площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме - время» от времени введения до бесконечности

[073] 2 р/д: два раза в день;

[074] ИМТ: индекс массы тела;

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

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

[077] Cmax: максимальная концентрация в плазме;

[078] COWS: шкала оценки синдрома отмены опиоидов;

[079] CMAI: опросник Коген-Мансфилда для оценки ажитации

[080] CMC: карбоксиметилцеллюлоза

[081] C-SSRS: шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений

[082] CT: компьютерная томография;

[083] CTCAE: Общие терминологические критерии нежелательных явлений;

[084] DBP: диастолическое кровяное давление

[085] Dex или DEX: дексмедетомидин

[086] DLB: деменция с тельцами Леви;

[087] DLT: дозолимитирующая токсичность;

[088] DSM: диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам;

[089] DT: время распада;

[090] ЭКГ: электрокардиограмма;

[091] FTD: заболевание с поражением лобно-височной доли;

[092] HPC: гидроксипропилцеллюлоза;

[093] HPMC: гидроксипропилметилцеллюлоза

[094] HR: частота пульса

[095] ICH: Международная конференция по гармонизации;

[096] ICU: отделение реанимации и интенсивной терапии;

[097] IUD: внутриматочное устройство

[098] IPD: стационарное отделение;

[099] ITT: совокупность пациентов согласно назначенному лечению

[0100] LAR : законный полномочный представитель;

[0101] LSM: метод наименьших квадратов

[0102] LS: среднеквадратичное;

[0103] MedDRA: Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности;

[0104] MMRM: модель смешанных эффектов для многократных измерений;

[0105] MMSE: краткая шкала оценки психического статуса;

[0106] MRI: магнитно-резонансная томография;

[0107] Да: молекулярный вес;

[0108] мм: миллиметр;

[0109] мкг: микрограмм;

[0110] мг: миллиграмм;

[0111] мкг: микрограмм;

[0112] мл: миллилитр;

[0113] мм рт.ст.: миллиметры ртутного столба;

[0114] мсек: миллисекунда;

[0115] нг: нанограмм;

[0116] OPD: амбулаторное отделение;

[0117] PANSS: шкала оценки позитивных и негативных синдромов;

[0118] PAS: Питтсбургская шкала оценки ажитации;

[0119] PCRS: Сценарий напоминания о плацебо-контроле;

[0120] PEC: компонент оценки эмоционального возбуждения PANSS;

[0121] PEO: полиэтиленоксид;

[0122] PD: фармакодинамика;

[0123] PK: фармакокинетика

[0124] PVA: поливиниловый спирт;

[0125] QTcF: Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по формуле Fridericia;

[0126] 4 р/д: четыре раза в день

[0127] RASS: ричмондская шкала седации-ажитации;

[0128] SAE: серьезное нежелательное явление;SOWS-Gossop : краткая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа;

[0129] SAP: план статистического анализа;

[0130] SBP: систолическое кровяное давление

[0131] SD = стандартное отклонение;

[0132] SE = стандартная ошибка

[0133] SL: сублингвальный;

[0134] $T_{1/2}$: период полувыведения;

[0135] TEAE: нежелательное явление, возникшее в ходе лечения;

[0136] Tmax: время достижения максимальной концентрации в плазме;

[0137] Wt%: массовый процент

[0138] ULN: верхняя граница нормы

[0139] VAS: визуально-аналоговая шкала;

[0140] YMRS: шкала Янга для оценки выраженности мании

ОПРЕДЕЛЕНИЯ:

[0141] В контексте данного документа термин «около» означает плюс или минус 10% указанного числового значения.

[0142] Термины «состав» и «композиция» применяются взаимозаменяемо, за исключением случаев, когда явно подразумевается, что они имеют разные значения.

[0143] В настоящем описании для определенных количеств указаны числовые диапазоны. Следует понимать, что эти диапазоны включают все внутренние диапазоны. Таким образом, диапазон «от 50 до 80» включает в себя все возможные диапазоны (например, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70 и т.д.). Кроме того, все значения в данном диапазоне могут быть конечной точкой для охваченного им диапазона (например, диапазон 50-80 включает диапазоны с конечными точками, такими как 55-80, 50-75 и т.д.).

[0144] Термины в единственном числе объекта относятся к одному или большему количеству объектов. Следовательно, термины в форме единственного числа, а также выражения «один или большее количество» и «по меньшей мере один» в данном документе применяются взаимозаменяемо. Кроме того, ссылка на «агент», указанный в единственном числе, не исключает возможности присутствия более одного агента, если из контекста четко не следует наличие одного и только одного агента.

[0145] В контексте данного документа глагол «содержать», применяемый в этом описании и в формуле изобретения, и его спряжения используются в неограничивающем смысле и означает, что элементы, следующие за словом, включены, но элементы, специально не упомянутые, не исключаются. Настоящее изобретение может подходящим образом «включать», «состоять из» или «состоять по существу из» этапов, элементов и/или реагентов, описанных в формуле изобретения.

[0146] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармакологически инертному веществу, применяемому в качестве носителя. В контексте данного документа термины «носитель» и «вспомогательное вещество» применяются взаимозаменяемо, за исключением случаев, когда явно подразумевается, что они имеют разные значения.

[0147] В контексте данного документа термин «ажитация» означает раздражительность, эмоциональный всплеск, нарушение мышления или избыточную двигательную и речевую активность, которая может возникать либо из-за дисфункции определенных областей мозга, таких как лобные доли, либо из-за дисфункции систем нейротрансмиттеров, таких как дофамин и норадреналин. В настоящем изобретении термин «ажитация» также включает агрессию и гипервозбуждение при посттравматическом стрессовом расстройстве. Ажитация может быть острой или хронической.

[0148] Термин «признаки ажитации» включает чрезмерную двигательную активность (примеры включают: ходьбу, покачивание, жестикулирование, указывание пальцами, беспокойство, выполнение повторяющихся движений), вербальную агрессию (например, выкрики, чрезмерно громкая речь, ненормативная лексика, крик, возгласы, выражение угрозы другим людям), физическую агрессию (например, хватание, пихание, толкание, сжимание рук в кулаки, сопротивление, удары других, пинание предметов или людей, царапание, укусы, бросание предметов, удары по себе, хлопанье дверьми, разрывание вещей) и повреждение имущества.

[0149] Термин «без значительного седативного эффекта» и т.п. означает, что пациент испытывает седативный эффект не выше уровня 3 по шкале седации Рамсея. Уровень 3 означает седацию, но с возможностью отвечать на команды. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин можно вводить до достижения балла -1 («легкий седативный эффект») по ричмондской шкале седации-ажитации (RASS).

[0150] Термин «растворимый» означает, что описанные пленки легко распадаются, например, по меньшей мере, в течение около 20 минут после введения на слизистую оболочку полости рта. Распад достигается посредством слюны и/или других водных веществ на поверхности слизистой оболочки.

[0151] Термин «психоневрологические состояния» включает, помимо прочего, шизофрению, биполярное состояние (биполярное расстройство, биполярная мания), депрессию, делирий или другие связанные психоневрологические состояния.

[0152] Термин «эффективное количество» взаимозаменяем с «терапевтически эффективной дозой» или «терапевтически эффективным количеством» и относится к количеству, достаточному для получения желаемого эффекта. Эффективного количества достаточно, чтобы вызвать ослабления патологического состояния (например, ажитации) у субъекта.

[0153] В контексте данного документа термины «лечение» и «воздействие» относятся к лечебной терапии, профилактической терапии и/или превентивной терапии и могут применяться взаимозаменяемо.

[0154] Термин «значимо сниженный» относится к уровню снижения по меньшей мере на 10% или больше, предпочтительно на 20% или больше, более предпочтительно на 40% или больше, еще более предпочтительно на 60% или больше, еще более предпочтительно на 80% или больше и на 90% или больше по сравнению с контролем. Например, в контексте ажитации, квалифицированный специалист легко поймет, что снижение можно измерить с помощью хорошо известных шкал для оценки ажитации, таких как шкала PEC и шкала CGI-I (более подробно описанные в примерах). В качестве примера, когда у пациента значимо снижается ажитация, это снижение можно интерпретировать как снижение, достигающее по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%-го или большего снижения общего балла по шкале PEC по сравнению с исходным уровнем (например, измеренным через 2 часа после введения дозы). В некоторых вариантах осуществления, под значимым снижением ажитации понимается снижение общего балла PEC по меньшей мере на 40% от исходного уровня. Точно так же значимое снижение ажитации может быть измерено по шкале CGI-I и может относиться к пациенту, который имеет балл 1 или 2 по шкале CGI-I (например, измеренный через 1, 2 или 4 часа после введения дозы) или по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES) и может относиться к пациенту, имеющему, например, балл 3 или выше.

[0155] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая, как известно, нетоксична и обычно применяется в фармацевтической литературе. Типовые

неорганические кислоты, применяемые для образования такой соли, включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную и т.п. Также могут применяться соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановая и гидроксилалкандионовая кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. Предпочтительной солью является гидрохлоридная соль.

[0156] В контексте данного документа термин «пленка»включает тонкие пленки, листы и пластины любой формы, включая прямоугольную, квадратную или другую желаемую форму. Пленка может иметь любую желаемую толщину и размер, чтобы ее можно было удобно разместить сублингвально у пациента. Например, пленка может быть относительно тонкой пленкой, имеющей толщину от около 20 микрометров до около 200 микрометров, или может быть несколько более толстой пленкой, имеющей толщину от около 20 микрометров до около 1000 микрометров. В определенных вариантах осуществления пленка может быть даже толще, например, иметь толщину более чем около 30 миллиметров.

[0157] В контексте данного документа 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) полимеру, который абсорбирует воду. Полимеры, абсорбирующие воду, называются в данном документе набухающими в воде полимерами.

[0158] Термин «самоподдерживающаяся» означает, что пленки в данном документе сохраняют структурную целостность при манипуляциях с ними без необходимости применения защитного слоя. Предполагается некоторая гибкость пленки, и эта гибкость может быть желательной.

[0159] В контексте данного документа фраза «осажденный в полимерной матрице» означает, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся непосредственно в раствор полимера до образования композиции твердой полимерной матричной пленки.

[0160] В контексте данного документа фраза «осажденный на поверхности полимерной матрицы» означает, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль

приготовлены в виде жидкой композиции, отдельной от получения твердой полимерной матрицы, и нанесены на твердый полимер, например, в виде одного или большего количества микроосаждений, где он сохнет. Высушенный продукт иногда называют в данном документе «пленкой с микроосажденной матрицей». Жидкий состав лекарственного средства может быть в любой форме, в том числе в виде раствора, эмульсии, суспензии или дисперсии.

[0161] Термин «интраназальное введение» означает назальный путь введения, при котором лекарственное средство вводится через нос. Введение может быть местным или системным, то есть местно доставленное лекарственное средство может в дальнейшем проявлять либо только местные, либо системные эффекты.

[0162] Термин «парентеральный» относится к введению лекарственного средства путем инъекции под один или большее количество слоев кожи или слизистой оболочки и может включать, например, подкожную, внутривенную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию.

[0163] Термин «доля индивидуумов, ответивших на лечение (респондеров)» определяется относительным количеством субъектов, у которых через 2 часа наблюдается снижение балла по шкале PEC на около 40%.

[0164] Термин «клинически значимые сердечно-сосудистые эффекты» означает в данном документе снижение кровяного давления (гипотензия) и/или частоты сердечных сокращений (брадикардия) до такой степени, что требуется медицинское вмешательство для устранения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, при этом термин «медицинское вмешательство» означает вмешательство, более серьезное, чем введение жидкости, например, энергетического напитка.

I. Активный агент

[0165] Дексмедетомидин имеет IUPAC-название (+) 4-(S)-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-1H-имидазол. Как моногидрохлоридная соль, это соединение преимущественно применяется в качестве лекарственного средства для седации пациентов во время лечения в условиях интенсивной терапии или для получения седативного эффекта у пациентов перед и/или во время хирургических и других процедур. В настоящее время

такое лекарственное средство продается под зарегистрированным торговым наименованием «PRECEDEX».

[0166] Фармацевтически приемлемые соли дексмедетомидина, которые можно применять в рамках этого изобретения, обычно включают любую подходящую соль, которая была или может быть одобрена FDA США или другим соответствующим зарубежным или отечественным агентством для введения человеку. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноатомная, фосфорная, одноатомная фосфорная, дигидрофосфорная, серная, сероводородная и йодистоводородная кислота. Другие примеры включают соли, полученные из нетоксичных органических кислот, включая уксусную, пропионовую, изомасляную, малеиновую, малоновую, бензойную, янтарную, суберинovую, фумаровую, молочную, миндальную, фталевую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, лимонную, винную и метансульфоновую кислоты или комбинации солей этих кислот. Типовые соли включают дексмедетомидина гидрохлорид, дексмедетомидина гидробромид, дексмедетомидина сульфат, дексмедетомидина сульфонат, дексмедетомидина фосфат, дексмедетомидина нитрат, дексмедетомидина формиат, дексмедетомидина цитрат, дексмедетомидина тартрат, дексмедетомидина малат, дексмедетомидина бензоит, дексмедетомидина салицилат, дексмедетомидина аскорбат или тому подобное. В других вариантах осуществления могут быть включены дейтерированные формы дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

II. Доза

[0167] В некоторых вариантах осуществления, вводимая доза дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли может успешно находиться в диапазоне от около 0,5 мкг до около 1200 мкг, в зависимости от пути введения и т. д. Примеры пригодных доз включают: от около 0,5 мкг до около 1200 мкг, от около 0,5 мкг до около 500 мкг, от около 0,5 мкг до около 450 мкг, от около 0,5 мкг до около 405 мкг, от около 0,5 мкг до около 360 мкг, от около 0,5 мкг до около 270 мкг, от около 0,5 мкг до около 180 мкг и от около 0,5 мкг до около 120 мкг. Дозу можно вводить один или большее количество раз в день, включая два, три, четыре, пять или шесть раз в день.

[0168] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 10 мкг до около 300 мкг, например, от около 10 мкг до 270 мкг, от около 20 мкг до около 240 мкг, от около 30 мкг до около 180 мкг, от около 40 мкг до около 140 мкг, от около 60 мкг до около 120 мкг, от около 70 мкг до около 100 мкг, от около 80 мкг до около 100 мкг общей массы стандартной дозы фармацевтической композиции. Эти дозы могут быть предоставлены в виде одной или большего количества единиц для доставки общей дозы. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 235, около 240 , около 245 и около 250.

[0169] В одном варианте осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в дозе около 10 мкг до около 300 мкг, например, от около 10 мкг до 270 мкг, от около 20 мкг до около 240 мкг, от около 30 мкг до около 180 мкг, от около 40 мкг до около 140 мкг, от около 50 мкг до около 120 мкг, от около 60 мкг до около 120 мкг, от около 70 мкг до около 100 мкг, от около 80 мкг до около 100 мкг общей массы стандартной дозы композиции сублингвальной пленки. Эти дозы могут быть предоставлены в виде одной или большего количества единиц для доставки общей дозы. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 235, около 240 , около 245 и около 250.

[0170] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, включая около 120 мкг и около

180 мкг общей массы стандартной дозы фармацевтической композиции. Эти дозы могут быть предоставлены в виде одной или большего количества единиц для доставки общей дозы. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 235, около 240, около 245, около 250, около 255, около 260, около 265, около 270, около 275, около 280, около 285, около 290, около 295, около 300, около 305, около 310, около 315, около 320, около 325, около 330, около 335, около 340, около 345, около 350, около 355, около 360, около 365, около 370, около 375, около 380, около 385, около 390, около 395, около 400 и около 405.

[0171] В другом варианте осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, включая около 120 мкг и около 180 мкг общей массы стандартной дозы композиции сублингвальной пленки. Эти дозы могут быть предоставлены в виде одной или большего количества единиц для доставки общей дозы. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 205, около 210, около 215, около 220, около 225, около 230, около 235, около 240, около 245, около 250, около 255, около 260, около 265, около 270, около 275, около 280, около 285, около 290, около 295, около 300, около 305, около 310, около 315, около 320, около 325, около 330, около 335, около 340, около 345, около 350, около 355, около 360, около 365, около 370, около 375, около 380, около 385, около 390, около 395, около 400 и около 405.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально в дозе от около 500 мкг до около1500 мкг, например, от около 900 мкг до около 1200 мкг в расчете на общую массу пероральной композиции. Эти дозы могут быть предоставлены в виде одной или большего количества единиц для доставки общей дозы. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 500, около 510, около 520, около 530, около 540, около 550, около 560, около 570, около 580, около 590, около 600, около 610, около 620, около 630, около 640, около 650, около 660, около 670, около 680, около 690, около 700, около 710,

около 720, около 730, около 740, около 750, около 760, около 770, около 780, около 790, около 800, около 810, около 820, около 830, около 840, около 850, около 860, около 870, около 880, около 890, около 900, около 910, около 920, около 930, около 940, около 950, около 960, около 970, около 980, около 990, около 1000, около 1010, около 1020, около 1030, около 1040, около 1050, около 1060, около 1070, около 1080, около 1090, около 1100, около 1110, около 1120, около 1130, около 1140, около 1150, около 1160, около 1170, около 1180, около 1190, около 1200, около 1210, около 1220, около 1230, около 1240, около 1250, около 1260, около 1270, около 1280, около 1290, около 1300, около 1310, около 1320, около 1330, около 1340, около 1350, около 1360, около 1370, около 1380, около 1390, около 1400, около 1410, около 1410, около 1420, около 1430, около 1440, около 1450, около 1460, около 1470, около 1480, около 1490 и около 1500.

[0173] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить внутримышечно в дозе от около 100 мкг до около 200 мкг, например, от около 120 мкг до около 190 мкг в расчете на общую массу внутримышечной инъекции. Примеры подходящих доз включают (в мкг): около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 и около 200.

[0174] Типовая доза дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли для введения конкретному пациенту будет зависеть от типа и степени патологического состояния, общего состояния здоровья конкретного пациента, конкретной формы дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащей введению, а также конкретного состава, применяемого для лечения пациента.

III. Фармацевтические композиции

[0175] Согласно настоящему изобретению дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту-человеку различными путями, включая введение через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально), перорально, парентерально и т.п. Составы, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, описаны ниже. Дополнительные составы, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, описаны в публикации US

2020/0000717, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[0176] *Составы для слизистой оболочки рта (сублингвальные и/или буккальные составы)*

[0177] Дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в соответствии с настоящим описанием в лекарственных формах, подходящих для сублингвального или буккального введения. Такие лекарственные формы включают таблетки, порошки, пилюли, пленки, капсулы, жидкости, гели, сиропы, полужидкие массы, суспензии и т.п. В одном варианте осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль приготовлены в виде пленочного продукта.

[0178] Носители, подходящие для включения в сублингвальные или буккальные составы, включают, помимо прочего, сахара, крахмалы, целлюлозу и ее производные, солод, желатин, тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновую кислоту, растворы с фосфатным буфером, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенную воду и их комбинации. Могут быть предпочтительны носители, которые легко растворяются в слюне.

[0179] Сублингвальные или буккальные составы могут также включать другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, смазывающие агенты, разбавители, покрытия, дезинтегранты, компоненты барьерного слоя, глиданты, красители, усилители растворимости, гелеобразователи, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизирующие агенты, суспендирующие агенты и их смеси. Конкретные вспомогательные вещества, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, известны в данной области техники, например, как описано в Handbook of Pharmaceutical Excipients, пятое издание, 2005 г., под редакцией Rowe et al., Mcgraw Hill.

[0180] *Пленки*

[0181] Подходящие пленки для сублингвального или буккального введения (т.е. введения через слизистую оболочку полости рта) в соответствии с настоящим описанием включают дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль

либо (i) расположенные внутри полимерной матрицы, либо (ii) нанесенные на поверхность полимерной матрицы, например, на поверхность пленки «плацебо».

Полимерный компонент пленки

[0182] Полимерный компонент состоит из одного или большего количества водорастворимых полимеров в матрице пленки и/или как часть содержащего лекарственный препарат нанесения (например, одна или большее количество капель) на поверхности полимера. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, полимерный компонент состоит из одного водорастворимого полимера. В некоторых вариантах осуществления, полимерный компонент состоит из двух или большего количества водорастворимых полимеров, включая два или большее количество одинаковых водорастворимых полимеров, имеющих разные молекулярные массы.

[0183] Полимерный компонент в матрице пленки имеет подходящий состав и присутствует в количестве, достаточном для обеспечения быстрого разрушения матрицы пленки в слизистой оболочке полости рта. Например, присутствие полимерного компонента может позволить матрице пленки полностью разрушиться на слизистой оболочке ротовой полости в течение от около 15 секунд до около 180 секунд, например, от около 30 секунд до около 180 секунд, включая около 120 секунд. Полимерный компонент в матрице пленки также обеспечивает достаточную прочность пленки (т.е. пленка является самоподдерживающейся).

[0184] Когда полимерный компонент присутствует в одной или большем количестве капель композиции дексмедетомидина, нанесенных на поверхность полимерной матрицы/подложки, полимерный компонент может, например, состоять из водорастворимого полимера гидроксипропилцеллюлозы, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, которые описаны ниже под определениями «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер». Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих разные молекулярные массы. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут успешно варьироваться от (i) менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон) (ii) от около 90000 дальтон до около 200000 дальтон и (iii) от около 200000 дальтон до

около 500000 дальтон. Две или большее количество гидроксипропилцеллюлоз могут быть смешаны в любом подходящем соотношении для достижения желаемой вязкости капель. Вязкость раствора или суспензии композиции дексмедетомидина можно измерить с помощью вискозиметра Брукфилда с адаптером для небольшого образца при температуре 25°С и при этом указанная вязкость может составлять от около 5 сП до около 3700 сП. Например, вязкость раствора может находиться в диапазоне от около 5 до около 500 сП, от около 6 до около 200 сП, от около 6 до около 100 сП или от около 6 до около 50 сП. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вязкость раствора или суспензии композиции дексмедетомидина составляет от около 6 до около 20 сП при 25 °С и скорости сдвига около 7 (1/с).

[0185] Когда он присутствует в монолитной (т.е. содержащей плацебо или лекарственный препарат) пленке, полимерный компонент может, например, состоять из одного водорастворимого полимера или двух различных водорастворимых полимеров. Когда присутствуют два разных водорастворимых полимера, один из водорастворимых полимеров может включать тот же полимер, но присутствовать в полимерном компоненте в виде комбинации различных молекулярных масс. Например, полимерный компонент может состоять из одной, двух или трех гидроксипропилцеллюлоз, имеющих разную молекулярную массу, хотя также рассматриваются различные водорастворимые полимеры, как описано ниже под определениями «первый водорастворимый полимер» и «второй водорастворимый полимер», например, полиэтиленоксид. Молекулярные массы различных гидроксипропилцеллюлоз могут успешно варьироваться от (i) менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон) (ii) от около 90000 дальтон до около 200000 дальтон и (iii) от около 200000 дальтон до около 500000 дальтон (например, от около 300000 до около 450000 дальтон). Две или большее количество гидроксипропилцеллюлоз (например, гидроксипропилцеллюлозы с низкой и высокой молекулярной массой) могут быть смешаны в любом подходящем соотношении для достижения желаемых свойств пленки. Когда полимерный компонент присутствует в монолитной (например, содержащей плацебо или лекарственный препарат) пленке или в композиции микроосажденной матрицы пленки, полимерный компонент может состоять из одного или большего количества водорастворимых полимеров с молекулярной массой менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон) и/или от около 90000 дальтон до около 200000 дальтон и/или от около 200000 дальтон

до около 500000 дальтон (например, от около 300000 дальтон до около 450000 дальтон). Когда также присутствует водорастворимый полимер с другой структурой, он для удобства может иметь более высокую молекулярную массу, например, молекулярную массу более чем около 500000 дальтон.

[0186] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции пленок, содержащие: (i) дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль; (ii) полимерный компонент, состоящий из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон), и одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и, необязательно, (iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0187] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции пленок, состоящие по существу из: (i) дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) полимерного компонента, состоящего из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон), и одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и, необязательно, (iii) одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей.

[0188] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции пленок, состоящие из: (i) дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) полимерного компонента, состоящего из первого водорастворимого полимера, имеющего молекулярную массу менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон), и одного или большего количества водорастворимых полимеров, имеющих молекулярную массу более чем около 60 000 дальтон; и, необязательно, (iii) одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей.

[0189] Примеры одного или большего количества первых водорастворимых полимеров выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы (HPC),

гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющие разные молекулярные массы.

[0190] Примеры одного или большего количества вторых водорастворимых полимеров выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей, включая смеси одного и того же полимера, имеющие разные молекулярные массы. Полиэтиленоксид (PEO) также может присутствовать в данном документе как второй водорастворимый полимер или может быть описан отдельно ниже в фармацевтических композициях пленок в качестве примера фармацевтически приемлемого носителя или, более конкретно, в качестве мукоадгезивного агента.

[0191] В одном варианте осуществления, массовое отношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному второму водорастворимому полимеру (ам) (включая PEO , если он присутствует в пленке) во всей композиции пленки составляет от около 2:1 до около 1:50, например, от около 1:1 до около 1:40, включая около 1:1,около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:11, около 1:12, около 1:13, около 1:14, около 1:15, около 1:16, около 1:17, около 1:18, около 1:19, около 1:20, около 1:21, около 1:22, около 1:23, около 1:24, около 1:25, около 1:26, около 1:27, около 1:28, около 1:29, около 1:30, около 1:31, около 1:32, около 1:33, около 1:34, около 1:35, около 1:36, около 1:37, около 1:38, около 1:39, около 1:40.

[0192] В дополнительном варианте осуществления, массовое отношение указанного первого водорастворимого полимера к указанному второму водорастворимому полимеру (ам) (включая PEO, если он присутствует в пленке) во всей композиции пленки составляет от около 1:10 до около 1:30. от около 1:15 до около 1:25 или от около 1:15 до около 1:20. В некоторых вариантах осуществления, отношение от около 1:15 до около 1:20 обеспечивает полезные функциональные эффекты.

[0193] Примеры других водорастворимых полимеров, которые могут быть включены в пленку с первым водорастворимым полимером/вторым водорастворимым полимером или заменять такой полимер (ы), включают повидон (поливинилпирролидон),

коповидон (сополимеры N-винил-2- пирролидона и винилацетата), поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиакриловую кислоту, сополимер метилметакрилата, карбоксивиниловые сополимеры, полидекстрозу, пуллулан, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия, хитозан, ксантановую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, сенегальскую камедь, аравийскую камедь, крахмал, каррагинан, желатин и их смеси. Компонент водорастворимого полимера, включая водорастворимые полимерные носители, когда он присутствует, может успешно составлять от около 40% до около 99,8%, от около 50% до около 99,7%, от около 60% до около 99,6% композиции пленки в расчете на массу пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0194] В некоторых вариантах осуществления, полимерный компонент для композиции пленки включает первый водорастворимый полимер, присутствующий в количестве от около 2% до около 15% в пересчете на сухую массу полимерного компонента (например, от около 3 % до около 8% мас./мас. от общей массы пленки). Этот водорастворимый полимер может обычно иметь молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон. Примеры подходящих таких водорастворимых полимеров включают полимеры, выбранные из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0195] В некоторых вариантах осуществления, гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой может присутствовать в пленке в количестве от около 3% до около 8% мас./мас. от общей массы пленки.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, один или большее количество вторых водорастворимых полимеров (включая водорастворимые полимерные носители, такие как полиэтиленоксид) могут, например, присутствовать в количестве от около 50 до около 98 массовых процентов в пересчете на сухую массу полимерного компонента. Каждый один или большее количество вторых водорастворимых полимеров имеют молекулярную массу более чем 60 000 дальтон; например, от около 90000 дальтон до около 1500000 дальтон, особенно когда полимер выбирают из группы, состоящей из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0197] В некоторых вариантах осуществления, один или большее количество вторых водорастворимых полимеров вместе могут присутствовать в пленке в количестве от около 25% до около 40% мас./мас. от общей массы пленки, когда каждый один или большее количество вторых водорастворимых полимеров имеют молекулярную массу от около 90000 дальтон до около 200000 дальтон и/или от около 200000 дальтон до около 500000 дальтон, и полимер выбирают из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы и их смесей.

[0198] В некоторых вариантах осуществления, полиэтиленоксид может присутствовать в пленке в количестве от около 50% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

[0199] В одном варианте осуществления, полимерный компонент для композиции пленки состоит из водорастворимого полимера с низкой молекулярной массой (например, имеющего молекулярную массу менее чем около 60000 дальтон) и одного или большего количества полимеров с высокой молекулярной массой (например, имеющих молекулярную массу от около 60000 до около 1500000 дальтон, когда полиэтиленоксид включен в полимерную смесь, или до около 500000 дальтон, когда полиэтиленоксид не включен в полимерную смесь). Эта комбинация полимеров, особенно когда полимеры представляют собой комбинацию гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленоксида, придает композиции пленки определенные преимущества относительно прочности на разрыв и фармакокинетики.

[0200] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается композиция пленки, содержащая (например, состоящая по существу из):

(i) терапевтически эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) полимерный компонент, состоящий из одного или большего количества водорастворимых полимеров; а также

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0201] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается композиция пленки, содержащая (например, состоящая по существу из):

(i) терапевтически эффективное количество дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) полимерный компонент, состоящий из: (a) одного или большего количества первых водорастворимых полимеров (например, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и их смеси) с молекулярной массой от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон, например, от около 2 до около 15 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; и (b) одного или большего количества вторых водорастворимых полимеров (например, полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и их смеси) с молекулярной массой более чем 60000 дальтон, например, более чем 100000 дальтон, например, от около 50 до около 98 массовых процентов в пересчете на сухую массу всего полимерного компонента; а также

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0202] Молекулярная масса гидроксипропилцеллюлозы, когда она присутствует в пленке по настоящему изобретению, может варьироваться и может присутствовать как в виде водорастворимого полимера с низкой молекулярной массой, так и в виде одного или большего количества водорастворимых полимеров с высокой молекулярной массой. В некоторых вариантах осуществления, молекулярная масса может составлять менее чем около 60000 дальтон (например, от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон). В других вариантах осуществления, молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 90000 дальтон до около 200000 дальтон. В дополнительных вариантах осуществления, молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 200 000 дальтон до около 500 000 дальтон.

[0203] Гидроксипропилцеллюлоза, когда часть композиции пленки включает полиэтиленоксид, может успешно присутствовать в диапазоне от около 10% до около 90% по массе 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.

[0204] Молекулярная масса полиэтиленоксида, когда он присутствует в пленке по настоящему изобретению, также может варьироваться. В некоторых вариантах осуществления, можно применять водорастворимый полиэтиленоксид с высокой молекулярной массой, например, для увеличения адгезии пленки на слизистой оболочке. В определенных вариантах осуществления, молекулярная масса может находиться в диапазоне от около 100000 дальтон до около 1500000 дальтон, включая около 100000, 200000, 300000, 600000, 900000 или 1000000 дальтон. В некоторых вариантах осуществления, может быть желательно применять комбинацию полиэтиленоксида, имеющего молекулярную массу от около 600000 дальтон до около 900000 дальтон, с полиэтиленоксидом, имеющим молекулярную массу от около 100000 дальтон до около 300000 дальтон, в полимерном компоненте.

[0205] Полиэтиленоксид, когда он входит в композицию пленки, может успешно присутствовать в диапазоне от около 30% до около 90% по массе 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.

[0206] Такие композиции пленок могут содержать лекарственное средство, диспергированное внутри пленки или микроосажденное на поверхности пленки. При микроосаждении на поверхности пленки «плацебо», лекарственное средство можно успешно добавить как часть композиции дексмедетомидина в виде одной или большего количества капель в жидкий носитель, такой как растворитель (например, спирт, такой как этанол), необязательно вместе с одним или большим количеством (например, двумя) водорастворимыми полимерами и/или фармацевтически приемлемыми носителями. Подходящие водорастворимые полимеры включают (1) водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой, например, водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой, имеющий молекулярную массу менее чем около 60000 дальтон (например, молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон и необязательно (2) один или большее количество (например, один или два) водорастворимых полимеров с высокой молекулярной массой, например, водорастворимый полимер с высокой молекулярной массой, имеющий молекулярную

массу более чем около 60000 дальтон (например, молекулярную массу от около 60000 дальтон до около 150000 дальтон, например, гидроксипропилцеллюлоза (77000 Да), гидроксипропилцеллюлоза (80000 Да), гидроксипропилцеллюлоза (90000 Да) или гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да)) и/или водорастворимый полимер с высокой молекулярной массой, имеющий молекулярную массу более чем около 60000 дальтон (например, молекулярную массу от около 200000 дальтон до около 900000 дальтон, например, гидроксипропилцеллюлоза (340000 Да), гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да), полиэтиленоксид (200000 Да) или полиэтиленоксид (600000 Да)). Каждый водорастворимый полимер может быть независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, полиэтиленоксида и метилцеллюлозы, например, гидроксипропилцеллюлозы и/или полиэтиленоксида.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, композиция дексмедетомидина содержит гидрохлорид дексмедетомидина, полимер с низкой молекулярной массой, который представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, и один или два полимера с высокой молекулярной массой, каждый из которых представляет собой гидроксипропилцеллюлозу в растворителе этаноле.

[0208] В одном варианте осуществления, композиция дексмедетомидина содержит дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмедетомидина гидрохлорид), гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да) и одно или оба из следующих веществ: гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) и гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да).

[0209] В другом варианте осуществления, композиция дексмедетомидина содержит дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид дексмедетомидина) и только две гидроксипропилцеллюлозы, а именно гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да) и гидроксипропилцеллюлозу (140 000 Да).

[0210] В некоторых вариантах осуществления, композиция осажденного слоя может быть в любой форме, в том числе в виде раствора, эмульсии, суспензии или дисперсии. Например, композиция дексмедетомидина может быть добавлена в виде одной или большего количества капель в раствор на основе этанола, необязательно содержащий pH-нейтрализующий агент, такой как гидроксид натрия. В некоторых вариантах

осуществления, поверхность подложки пленки содержит два или большее количество микроосажденных пятна гидрохлорида дексмедетомидина (например, два микроосажденных пятна) в полимерной матрице.. Вязкость раствора/суспензии для осаждения может составлять от около 6 сП до около 3700 сП при измерении при 25°С с помощью вискозиметра Брукфилда с адаптером для небольшого образца. Например, вязкость раствора может находиться в диапазоне от около 5 до около 500 сП, от около 6 до около 200 сП, от около 6 до около 100 сП или от около 6 до около 50 сП.

[0211] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вязкость композиции дексмедетомидина составляет от около 6 до около 20 сП при 25 °С и скорости сдвига около 7 (1/с).

[0212] После сушки для удаления растворителя пленка содержит подложку пленки (например, плацебо) с композицией дексмедетомидина, как описано ранее, но без растворителя, осажденного (например, микроосажденного) на поверхности подложки пленки. Высушенная композиция, содержащая дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид дексмедетомидина), может покрывать всю поверхность подложки пленки или только часть поверхности подложки пленки.

[0213] В некоторых вариантах осуществления, высушенная композиция дексмедетомидина выглядит как одна или большее количество отдельных капель, содержащих лекарственное средство, на поверхности подложки пленки. В альтернативном варианте, можно применять трафарет для получения одной или большего количества определенных и дискретных областей композиции, содержащей лекарственное средство, на поверхности подложки пленки.

[0214] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается сухой пленочный продукт, содержащий подложку пленки с одной или большим количеством отдельных капель, содержащих лекарственное средство на поверхности подложки пленки, при этом каждая такая содержащая лекарственное средство капля содержит дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль и гидроксипропилцеллюлозу двух молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да), доступная как HPC-SSL, и гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да), продаваемая под торговым наименованием KlucelTM Type JF NF, и при этом подложка пленки

содержит гидроксипропилцеллюлозу трех молекулярных масс: гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да), гидроксипропилцеллюлоза (140000 Да) и гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да), продаваемые под торговым наименованием KlucelTM Type GF NF. В некоторых вариантах осуществления, подложка пленки также содержит полиэтиленоксид (600000 Да), доступный под названием Sentry Polyox WSR 205 LEO NF.

[0215] В некоторых вариантах осуществления, сухой пленочный продукт включает композицию осажденного слоя (также называемую в данном документе «композицией дексмедетомидина»), содержащую: (i) гидрохлорид дексмедетомидина, присутствующий в количестве от около 9% до около 50% мас./мас. композиции осажденного слоя, например, от около 15% до около 25% мас./мас. композиции осажденного слоя; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да), присутствующую в количестве от около 5% до около 85% мас./мас. композиции осажденного слоя; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да), присутствующую в количестве от около 5% до 85% мас./мас. композиции осажденного слоя; и (iv) гидроксипропилцеллюлозу (370000 Да), присутствующую в количестве от около 0% до около 65% мас./мас. композиции осажденного слоя. Пленка также содержит полимерную матрицу, при этом указанная полимерная матрица содержит: (i) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% мас./мас. полимерной матрицы; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да), присутствующую в количестве от около 3% до около 40% мас./мас. полимерной матрицы; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (370000 Да), присутствующая в количестве от около 0% до около 30% мас./мас. полимерной матрицы, и (iv) полиэтиленоксид (600000 Да), присутствующий в количестве от около 55% до около 75% мас./мас. полимерной матрицы.

[0216] В некоторых вариантах осуществления, сухой пленочный продукт (например, пленочный продукт с микроосаждением) содержит (i) дексмедетомидина гидрохлорид, присутствующий в количестве от около 1% до около 50% мас./мас. общей массы пленки; (ii) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% мас./мас. общей массы пленки; (iii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да), присутствующую в количестве от около 2% до около 30% мас./мас. общей массы пленки; (iv) гидроксипропилцеллюлозу (370000 Да), присутствующую в количестве от около 10% до около 50% мас./мас. общей массы пленки, (v)

полиэтиленоксид (600000 Да), присутствующий в количестве от около 40% до около 75% мас./мас. общей массы пленки и (vi) необязательно другие фармацевтически приемлемые носители.

[0217] В некоторых вариантах осуществления, описанные в данном документе пленки комбинируют несколько типов гидроксипропилцеллюлозы (HPC) для получения пленки с полезными свойствами. Например, композиция пленки может содержать два или три из следующих веществ: гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да), гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) и гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да) в комбинации. В определенных вариантах осуществления, полиэтиленоксид (600000 Да) включен в эти типы HPC, когда он является частью монолитной пленки.

[0218] В определенных композициях пленок по настоящему изобретению гидроксипропилцеллюлоза с низкой молекулярной массой (например, 40000 Да) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) мас./мас. общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза с высокой молекулярной массой (например, 140000 Да) присутствует в количестве от около 3% до около 8% (например, около 5%) мас./мас. общей массы пленки, гидроксипропилцеллюлоза с высокой молекулярной массой (например, 370000 Да) присутствует в количестве от около 20% до около 40% мас./мас. общей массы пленки, и полиэтиленоксид (например, 600000 Да) присутствует в количестве от около 40% до около 70% (например, от около 50% до около 60%) мас./мас. общей массы пленки. В некоторых вариантах осуществления, два водорастворимых полимера с высокой молекулярной массой вместе присутствуют в количестве от около 25% до около 40% мас./мас. общей массы пленки.

[0219] Выбор и соотношение водорастворимых полимеров может быть выполнено таким образом, чтобы гарантировать полное растворение композиции пленки в жидкостях слизистой оболочки полости рта в течение от секунд до минут, например, от около 0,25 до около 15 минут, обеспечивая, таким образом, доставку терапевтически эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта. Например, композиции пленок могут находиться в сублингвальной или буккальной области рта до около 15 минут, до около 10 минут или до около 5 минут, в том числе в течение периода от около 30 секунд до около 15 минут, от около 1 минуты до около 10 минут или от около 1 минуты до около 5 минут.

[0220] Стандартная корзина или лопастной прибор, описанный в любой фармакопее, может применяться для тестирования растворения in vitro. Выбор среды растворения будет по существу зависеть от условий погружения и максимальной дозы лекарственного средства. Температура среды растворения должна поддерживаться на уровне 37 ± 0,5 °C и 50 об/мин (см. Bala et al., in Int J Pharm Investigation, vol. 3(2), pages 67-76).

[0221] Пленки, описанные в данном документе, обладают несколькими функциональными преимуществами, способствующими быстрому возникновению эффекта лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, композиции тонких пленок по настоящему изобретению имеют время распада (DT) от около15 секунд до около 180 секунд, от около 15 секунд до около 160 секунд, от около 25 секунд до около 150 секунд, от около 15 секунд до около 140 секунд, от около 15 секунд до около 120 секунд, от около 40 секунд до около 120 секунд, от около 50 секунд до около 120 секунд, например, около 120 секунд, при сублингвальном или буккальном применении. Время распада в этих временных рамках обеспечивает оптимальное начало действия лекарственного средства.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, композиции тонких пленок по настоящему изобретению обладают свойствами мукоадгезии, которые обеспечивают практические преимущества локализации пленки в сублингвальной области и уменьшения или предотвращения эффективного удаления до растворения. Это качество особенно полезно в клинических условиях при ажитации у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, композиции тонких пленок имеют силу мукоадгезии (прочность мукоадгезии или прочность на сдвиг мукоадгезии) около 50 г или выше, около 100 г или выше, около 200 г или выше, около 300 г или выше, около 400 г или выше, около 500 г или выше, около 600 г или выше, около 700 г или выше, около 800 г или выше, около 900 г или выше, около 1000 г или выше. В некоторых вариантах осуществления, сила мукоадгезии находится в диапазоне от около 300 г до около 4000 г, от около 500 г до около 3000 г или от около 1000 г до около 2000 г.

[0223] Прочность пленки на разрыв также способствует доставке лекарственного средства. Определенные композиции тонких пленок по настоящему изобретению имеют прочность на разрыв 50 г, 100 г, 200 г, 300 г, 400 г, 500 г, 600 г, 700 г, 800 г, 900 г, 1000 г, 1100 г, 1200 г, 1300 г, 1400 г, 1500 г, 1600 г, 1700 г или выше, 1800 г, 1900 г, 2

000 г, 2,500 г, 3 000 г, 3500 г, 4 000 г, 4500 г, 5 000 г, 5 500 г, 6 000 г, 6 500 г, 7 000 г, 7 500 г, 8 000 г, 8 500 г, 9 000 г, 9 500 г, 10,000г или 15,000г. Например, прочность на разрыв может находиться в диапазоне от около 200 г до около 15000 г, от около300 г до около 10000 г или от 400 г до около 5000 г.

[0224] Фармацевтически приемлемые носители

[0225] Композиции пленок могут дополнительно содержать один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, которые включают, помимо прочего, жидкие носители, ароматизаторы, подсластители, освежающие агенты, антиоксиданты, агенты, регулирующие pH, усилители проницаемости, мукоадгезивные агенты, пластификаторы, наполнители, поверхностно-активные вещества/неионные солюбилизаторы, стабилизаторы, пеногасители, красители и т.п. В некоторых вариантах осуществления, композиции пленок по существу не содержат кислотный буфер или другие кислотные агенты.

[0226] Жидкие носители

[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает жидкий носитель. Жидкий носитель включает один или большее количество растворителей, применяемых при приготовлении полимерной матрицы (содержащей лекарственное средство или плацебо) и композиции для нанесения на полимерную матрицу. В некоторых вариантах осуществления, растворитель может представлять собой воду. В некоторых вариантах осуществления, растворитель может быть полярным органическим растворителем, включая, помимо прочего, этанол, изопропанол, ацетон, бутанол, бензиловый спирт и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, растворитель может быть неполярным органическим растворителем, таким как хлористый метилен, толуол, этилацетат и их смеси. Определенные растворители представляют собой спирты, особенно этанол, воду и их смеси. Желательно, чтобы содержание растворителя во влажной полимерной матрице составляло по меньшей мере около 30% по массе от общей влажной массы всей композиции пленки перед сушкой. Последующая композиция высушенной пленки желательно будет содержать менее чем около 10% по массе растворителя, более желательно менее чем около 8% по массе растворителя, еще более желательно менее

чем около 6% по массе растворителя и наиболее желательно менее чем около 2%. по массе растворителя.

[0228] Ароматизаторы/подсластители/освежающие агенты

[0229] Для улучшения вкуса композиции пленки может быть полезно добавить подсластитель, ароматизатор, освежающий агент, агент, маскирующий вкус, или их комбинацию к композициям пленки. Ароматизаторы могут быть выбраны из натуральных и синтетических ароматизирующих жидкостей. Иллюстративный перечень таких агентов включает эфирные масла, синтетические ароматические масла, ароматизирующие ароматические вещества, масла, жидкости, олеорезины или экстракты, полученные из растений, листьев, цветов, фруктов, стеблей и их комбинации. Неограничивающие ароматические масла включают: масло мяты курчавой, масло корицы, масло мяты перечной, гвоздичное масло, лавровое масло, масло тимьяна, масло кедрового листа, масло мускатного ореха, масло шалфея и масло горького миндаля. В одном варианте осуществления ароматизатор представляет собой ароматизатор масла перечной мяты, доступный в виде масла мяты перечной, NF.

[0230] Количество может варьироваться для получения желаемого результата в конечном продукте. Такие вариации находятся в пределах возможностей специалистов в данной области техники без необходимости проведения дополнительных экспериментов. Как правило, для придания вкуса пленкам можно применять количества от около 0,1% до около 30 мас.%. Подходящие подсластители включают как натуральные, так и искусственные подсластители. Неограничивающие примеры подходящих подсластителей включают, например: водорастворимые подсластители, такие как моносахариды, дисахариды и полисахариды, такие как ксилоза, рибоза, глюкоза (декстроза), манноза, галактоза, фруктоза (левулоза), сахароза (сахар), кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, мальтоза, инвертный сахар (смесь фруктозы и глюкозы, полученной из сахарозы), частично гидролизованный крахмал, твердые вещества кукурузного сиропа и дигидрохалконы; водорастворимые искусственные подсластители, такие как растворимые соли сахарина, то есть соли сахарина натрия или кальция, соли цикламатов и водорастворимые подсластители, полученные из природных водорастворимых подсластителей, таких как известные хлорированные производные обычного сахара (сахарозы), например, как сукралоза. В одном варианте осуществления, подсластитель представляет собой сукралозу.

[0231] Ароматизаторы, подсластители и освежающие агенты могут быть добавлены в обычных количествах, обычно до общего количества от около 0,01% до около 10% от массы пленки в пересчете на сухую массу, например, от около 0,1% до около 7% от массы пленки в пересчете на сухую массу, например, от около 0,1% до около 5% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0232] Другие агенты, маскирующие вкус, включают, например, полимеры, масла или воски. В одном варианте осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль покрывают агентом, маскирующим вкус, перед составлением композиций пленок. В некоторых вариантах осуществления, если для покрытия активного ингредиента применяется маскирующий вкус агент, он может присутствовать в количестве от около 5% до около 80% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент. В другом варианте осуществления, агент, маскирующий вкус, присутствует в количестве от около 25% до около 35% по массе частицы или гранулы, содержащей активный ингредиент.

[0233] Антиоксиданты

[0234] Примеры поглотителей кислорода или антиоксидантов, которые существенно улучшают долговременную стабильность композиции пленки по отношению к окислительной деградации, включают сульфитные соли, такие как сульфит натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и аналогичные соли калия и кальция. Подходящее количество сульфитной соли (например, сульфита натрия) составляет до около 5%, например, от около 0,001% до около 2% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0235] pH-регулирующие агенты/pH-нейтрализующие агенты

[0236] Всасывание дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта может увеличиваться в щелочной микросреде. Например, это может быть достигнуто, когда композиции пленок поддерживаются при pH выше 6, от около 6 до около 9 или от около 6,5 до около 8. В некоторых вариантах осуществления, пленка может включать щелочное вещество, которое увеличивает pH готовой пленки. Неограничивающие примеры pH-регулирующих/pH-нейтрализующих агентов включают бикарбонаты (например, бикарбонат натрия), цитраты (например, цитрат калия), карбонаты (например, карбонат кальция), лактаты (например, лактат

натрия), ацетаты (например, ацетат кальция), щелочной буфер (например, глицин), гидроксид натрия, хлорид натрия или тому подобное. Щелочной буфер, такой как глицин, является одним из примеров pH-нейтрализующего агента. Подходящее количество агента, регулирующего pH/нейтрализующего pH, присутствующего в композиции пленки, включает, например, до около 10%, например, от около 1% до около 5% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии

[0237] Агенты, улучшающие проницаемость

[0238] Определенные усилители эффективного проникновения, которые способствуют всасыванию дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли через слизистую оболочку полости рта, включают спирты. Спиртовой усилитель проникновения, такой как бутанол, может быть успешно добавлен в композицию пленки в количестве до около 10%, например, от около 0,1% до около 5%, например, от около 1% до около 3% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0239] Мукоадгезивные агенты

[0240] Примеры мукоадгезивных агентов, которые могут быть добавлены в композицию пленки, включают, помимо прочего, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гуаровую камедь, полиэтиленоксид, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, камедь карайи, метилцеллюлозу, ретен, трагакант и тому подобное. Один мукоадгезивный агент представляет собой полиэтиленоксид, который успешно может быть добавлен в композицию пленки в количестве от около 20% до около 90%, например, от около 40% до около 70% в расчете на общую массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0241] Пластификаторы

[0242] Пластификаторы, которые можно эффективно применять в данном изобретении, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, трибутилцитрат, триэтилцитрат и глицерин. В зависимости от выбранного пленкообразующего полимера (ов) и других компонентов композиции пленки подходящее количество пластификатора,

включенного в композицию пленки, обычно может составлять до около 10%, например, от около 0,1% до около 5%, например от около 0,5% до около 5% в расчете на массу пленки в пересчете на массу в сухом состоянии. Для некоторых применений могут использоваться полиэтиленгликоли с более высокой молекулярной массой, включая полиэтиленоксид

[0243] Наполнители:

[0244] Подходящие наполнители, которые можно добавить в композицию пленки, включают крахмал, соли кальция, такие как карбонат кальция, и сахара, такие как лактоза, глюкоза, сахароза, манноза, сорбит, маннит, галактит, сукралоза, трегалоза и их комбинации. Количество наполнителя, который успешно может быть добавлен в состав пленки, обычно составляет до около 25%, например, от около 0,5% до около 20%, например, от около 1% до около 15%, например, от около 2% до около10% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0245] Поверхностно-активные вещества/неионные солюбилизаторы

[0246] Пленка обычно включает в себя по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество/неионный солюбилизатор, включая, например, помимо прочего, полоксамер, полиоксилгидрированное касторовое масло, глицерилполиэтиленгликоль, оксистеараты, сложные глицерилполиглицериловые эфиры жирных кислот, полиглицериловые эфиры и их комбинации. Количество поверхностно-активного вещества (веществ), которое может быть добавлено в композицию пленки, обычно составляет до около 5%, например, от около 0,5% до около 3%, например, от около 1% до около 3% в расчете на массу пленочной композиции в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0247] Противовспенивающие компоненты

[0248] Симетикон является примером пригодного противовспенивающего агента и/или ингибитора пенообразования, хотя могут применяться и другие противовспенивающие агенты и/или ингибиторы пенообразования. Противовспенивающий агент и/или ингибитор пенообразования, такой как симетикон, можно добавить к пленочной композиции в количестве от около 0,01% до около 5,0%, более желательно от около

0,05% до около 2,5% и наиболее желательно от около 0,1%. % до около 1,0% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии.

[0249] Красители

[0250] Красящие добавки, которые могут быть включены в композицию пленки, включают пищевые, лекарственные и косметические красители (FD&C), лекарственные и косметические красители (D&C) или внешние лекарственные и косметические красители (Ext. D&C). Эти агенты представляют собой красители, соответствующие им лаки, а также определенные натуральные и производные красители. Определенными примерами красящих добавок являются неорганические пигменты, такие как оксиды железа или титана, добавляемые в концентрациях от около 0,001% до около 10%, например, от около 0,01% до около 3% в расчете на массу композиции пленки в пересчете на массу в сухом состоянии. В одном варианте осуществления, цвет, применяемый для композиции дексмедетомидина (т.е. композиции осажденного слоя), отличается от цвета, применяемого для подложки пленки (например, пленки плацебо). Один цвет монолитной пленки и подложки пленки микроосажденной пленки представляет собой изумрудно-зеленый и доступен как Прочный изумрудно-зеленый оттенок (Fast Emerald Green Shade) (06507). Один цвет композиции дексмедетомидина (т.е. композиции осажденного слоя) отличается от цвета подложки пленки и представляет собой, например, синий (доступен как FD&C Blue No. 1). В некоторых вариантах осуществления пленки по настоящему изобретению, например, как описано в аспектах и вариантах осуществления выше, указанная пленка представляет собой пленку, содержащую около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащую два микроотложенных пятна гидрохлорида дексмедетомидина синего цвета на подложке пленки зеленого цвета. .

[0251] В некоторых вариантах осуществления пленки по настоящему изобретению, например, как описано в аспектах и вариантах осуществления выше, указанная пленка представляет собой пленку, содержащую около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0252] В одном варианте осуществления (A) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

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

(ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;

(iii) полиэтиленоксид и, необязательно,

(iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0253] В другом варианте осуществления (B) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);

(ii) один или большее количество водорастворимых полимеров;

(iii) полиэтиленоксид и, необязательно,

(iv) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0254] В конкретном варианте осуществления вышеупомянутый один или большее количество водорастворимых полимеров (ii) по варианту осуществления (A) или (B) выше включает низкомолекулярный водорастворимый полимер и два высокомолекулярных водорастворимых полимера, например, при этом низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон (например, около 40000 дальтон), и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60000. дальтон (например, когда один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140 000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370 000 дальтон). В некоторых вариантах осуществления, каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу. Полиэтиленоксид, в некоторых вариантах осуществления, имеет молекулярную массу около 600000 дальтон.

[0255] В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция пленки, содержащая или состоящая по существу из терапевтически

эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества вспомогательных веществ, выбранных из полиэтиленоксида, гидроксипропилцеллюлозы, сукралозы, масла мяты перечной, красителя изумрудно-зеленого и синего красителя FD&C.

[0256] В другом варианте осуществления (C) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

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

(ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон;

(iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140000 дальтон;

(iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; а также

(v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600000 дальтон.

[0257] В другом варианте осуществления (D) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли);

(ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон;

(iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140000 дальтон;

(iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370 000 дальтон; а также

(v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600000 дальтон.

[0258] В конкретном варианте осуществления вышеупомянутых пленок по вариантах осуществления (C) и (D), компоненты пленки, за исключением дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную подложку пленки, а дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки пленки (например, в составе композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон и высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140 000 дальтон). В некоторых вариантах осуществления, каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0259] В другом варианте осуществления (E) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

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

[0260] В другом варианте осуществления (F) предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

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

[0261] В конкретном варианте осуществления вышеупомянутых пленок по вариантам осуществления (E) и (F), дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% мас./мас. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 8 % мас./мас. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 8 % мас./мас. общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да) присутствует в количестве от около 25 % до около 30% мас./мас. общей массы пленки; полиэтиленоксид (600000 Да) присутствует в количестве от около 50% до около 60% мас./мас. общей массы пленки.

[0262] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает определяемую C_{max} дексмедетомидина в плазме крови человека после введения разовой дозы и введений множественных доз фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает T_{max} дексмедетомидина в плазме крови человека после введения разовой дозы или введений множественных доз фармацевтической композиции по настоящему изобретению.В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по

настоящему изобретению обеспечивают определяемую площадь под кривой (AUC) дексмедетомидина и его метаболитов в плазме крови человека после введения разовой дозы или введений множественных доз. В некоторых вариантах осуществления, AUC дексмедетомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 (время введения) до 12 часов с момента времени 0 и выражается как $AUC_{0\text{-}12h}$. В некоторых вариантах осуществления, AUC дексмедетомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 (время введения) до 24 часов с момента времени 0 и выражается как $AUC_{0\text{-}24h}$. В некоторых вариантах осуществления, AUC дексмедетомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 до последней измеряемой концентрации и выражается как $AUC_{0\text{-}last}$. В некоторых вариантах осуществления, AUC дексмедетомидина (или его метаболитов) измеряется от момента времени 0 (время введения) до времени, экстраполированного до бесконечности, и выражается как $AUC_{0\text{-}Inf}$. В некоторых вариантах осуществления, диапазоны и значения $AUC_{0\text{-}last}$ и $AUC_{0\text{-}Inf}$ для дексмедетомидина (или его метаболитов) аналогичны диапазонам и значениям $AUC_{0\text{-}6h}$ для дексмедетомидина (или его метаболитов). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, диапазоны и значения для $AUC_{0\text{-}6h}$, описанные в данном документе, также могут служить диапазонами и значениями для $AUC_{0\text{-}last}$ и $AUC_{0\text{-}inf}$.

[0263] В некоторых вариантах осуществления, введение пленки (E) через слизистую оболочку (например, сублингвально или буккально) субъектам с шизофренией в дозе около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида приводило к фармакокинетическим параметрам от около 80% до около 125% от следующих значений: C_{max} от около 100 нг/л до около 800 нг/л, T_{max} от около 1 часа до около 8 часов и AUC_{last} от около 500 ч*нг/л до около 8900 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л и 475 нг/л, около 500 нг/л, около 525 нг/л, около 550 нг/л, около 575 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л , около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч. , около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч,

около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч , около 9,5 ч, около 9,75 ч или около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, AUC_{last} составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч. * нг / л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч * нг / Л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л , около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л , около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около t 11500 ч*нг/л, или около 11875 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, пленку вводят сублингвально.

[0264] В некоторых вариантах осуществления, введение пленки (F) через слизистую оболочку (например, сублингвально или буккально) субъектам с шизофренией в дозе около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида приводило к фармакокинетическим параметрам от около 80% до около 125% от следующих значений: C_{max} от около 110 нг/л до около 400 нг/л, T_{max} от около 1 часа до около 4 часов и AUC_{last} от около 500 ч*нг/л до около 4200 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л и 475 нг/л, или около 500 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч. , около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч. В некоторых вариантах осуществления, AUC_{last} составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч. * нг / л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250

ч * нг / Л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л , около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, или около 5500 ч*нг/л. В конкретном варианте осуществления, пленку вводят сублингвально.

[0265] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции для трансбуккальной пленки, содержащие или состоящие по существу из терапевтически эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, одного или большего количества мукоадгезивных полимеров и необязательных вспомогательных веществ, выбранных из одного или большего количества следующих агентов: пластификаторы, усилители проникновения, красители, подсластители, ароматизаторы, вкусовые агенты или стимуляторы слюноотделения. Мукоадгезивные полимеры могут быть выбраны из гидрофильных полимеров и гидрогелей. Примеры гидрофильных полимеров включают поливиниловый спирт [PVA], карбоксиметилцеллюлозу натрия [NaCMC], гидроксилпропилметилцеллюлозу [HPMC], гидроксилэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу [HPC]. Примеры гидрогелей включают анионные полимеры, такие как карбопол, полиакрилаты, катионные полимеры, такие как хитозан, и неионные полимеры, такие как аналоги Eudragit.

[0266] *Спреи, капли или гели*

[0267] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции в виде спреев или композиции в форме капель, подходящие для сублингвального или трансбуккального введения, содержащие или состоящие по существу из терапевтически эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одной или большего количества фармацевтически приемлемых жидкостей (от около 1% до около 99,995% по массе). Такие жидкости могут быть растворителями, сорастворителями или нерастворителями для дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых жидкостей включают воду, этанол, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, N-метилпирролидон, фармацевтически приемлемые масла (например, из соевых бобов, подсолнечника, арахиса и т.д.) или тому подобное. Фармацевтически приемлемую жидкость выбирают для растворения дексмедетомидина или его фармацевтически

приемлемой соли, для получения его стабильной гомогенной суспензии или для образования любой комбинации суспензии или раствора. В дополнение к этим ингредиентам, составы дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде спреев или капель могут включать один или большее количество вспомогательных веществ, таких как вещества, регулирующие вязкость (например, полимеры, сахара, сахарные спирты, камеди, глины, кремнеземы и т.п., такие как поливинилпирролидон (PVP)); консерванты (например, этанол, бензиловый спирт, пропилпарабен и метилпарабен); ароматизаторы (например, масло мяты перечной), подсластители (например, сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, мальтоза, фруктоза и т. д.), искусственные подсластители (например, сахарин, аспартам, ацесульфам, сукралоза) или сахарные спирты (например, маннит, ксилитол , лактитол, мальтитный сироп); буферы и агент, регулирующий pH (например, гидроксид натрия, цитрат и лимонная кислота); красители; ароматизаторы, хелатирующие агенты (например, EDTA); поглотители УФ-излучения и противовспенивающие агенты (например, низкомолекулярные спирты, диметикон). В дополнение к одному или большему количеству из вышеупомянутых ингредиентов, подходящих для сублингвальных или буккальных спреев или капель, гелевые композиции дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли могут включать один или большее количество вспомогательных веществ, таких как материалы, модулирующие вязкость (например, водорастворимые или набухающие в воде полимеры, такие как карбопол, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза).

[0268] Спреи, капли и гели могут быть приготовлены путем смешивания соответствующих количеств вышеупомянутых ингредиентов в соответствии со стандартной надлежащей производственной практикой. Такие вспомогательные вещества могут быть включены в состав для улучшения восприятия или вкуса пациента или субъекта, для улучшения биодоступности, для увеличения срока хранения, для снижения затрат на производство и упаковку, для соблюдения требований государственных регулирующих органов и для других целей. Относительные количества каждого ингредиента не должны влиять на желаемые фармакологические и фармакокинетические свойства полученного препарата.

[0269] В некоторых вариантах осуществления предлагается композиция спрея для слизистой оболочки рта, содержащая или состоящая по существу из терапевтически эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0270] В одном варианте осуществления, пациента можно лечить путем введения сублингвально или буккально от 1 до 2 нажатий из насоса для орошения. Преимущество доставки спрея заключается в возможности легко титровать пациента 1 или 2 дозами, как требуется, за одно нажатие.

[0271] Насосы для орошения характеризуются тем, что для срабатывания требуется приложение внешнего давления, например, внешнего ручного, механического или электрического давления. Это контрастирует с системами, работающими под давлением, например, аэрозольными распылителями с пропеллентом, в которых приведение в действие обычно достигается путем контролируемого сброса давления, например, путем контролируемого открытия клапана.

[0272] Различные составы сублингвальных спреев, содержащие гидрохлорид дексмедетомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг и вспомогательные вещества, описаны в Таблице 1.

[0273] Таблица 1: Варианты осуществления составов сублингвального спрея в соответствии с настоящим изобретением

Ингредиенты	**Вариант осуществления композиции сублингвального спрея №**			
	1	**2**	**3**	**4**
N-метилпирролидон	✓			
Пропиленгликоль		✓		
Полиэтиленгликоль			✓	
Глицерин				✓
Этанол	✓	✓	✓	✓
Сукралоза	✓	✓	✓	✓
Масло перечной мяты	✓	✓	✓	✓

Очищенная вода	✓	✓	✓	✓
Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества	✓	✓	✓	✓

[0274] Различные композиции сублингвальных капель, содержащие гидрохлорид дексмедетомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг и вспомогательные вещества, описаны в Таблице 2.

[0275] Таблица 2: Варианты составов сублингвальных капель в соответствии с настоящим изобретением

Ингредиенты	**Вариант осуществления состава сублингвальных капель №**													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Повидон	✓	✓	✓	✓	✓									
N-метилпирролидон	✓					✓				✓				
Гидроксипропилметилцеллюлоза						✓	✓	✓	✓					
Карбопол										✓	✓	✓	✓	✓
Полиэтиленгликоль			✓									✓		
Пропиленгликоль		✓					✓				✓			
Глицерин				✓					✓				✓	
Этанол					✓			✓						✓
Сукралоза	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Масло перечной мяты	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Очищенная вода	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0276] Различные композиции сублингвального геля, содержащие гидрохлорид дексмедетомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг и вспомогательные вещества, описаны в Таблице 3.

[0277] Таблица 3: Варианты составов сублингвального геля в соответствии с настоящим изобретением.

Ингредиенты	**Вариант осуществления состава сублингвального гел №**														
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**
Карбопол	✓			✓			✓		✓				✓		
Гидроксипропилметилцеллюлоза		✓			✓			✓			✓			✓	
Гидроксипропилцеллюлоза															
Карбоксиметилцеллюлоза			✓			✓				✓		✓			✓
N-Метилпирролидон				✓	✓	✓									
Пропиленгликоль							✓	✓		✓					
Полиэтиленгликоль									✓		✓	✓			
Глицерин													✓	✓	✓
Этанол	✓	✓	✓												
Сукралоза	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓

Масло перечной мяты		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Очищенная вода	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0278] Таблетки

[0279] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются составы таблеток, подходящие для введения через слизистую оболочку ротовой полости (например, для сублингвального или буккального введения), содержащие или состоящие по существу из терапевтически эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей (от около 1% до около 99,995% по массе). Такие носители могут быть агентами, маскирующими вкус, разбавителями, разрыхлителями, связующими веществами, смазывающими веществами, глидантами, ароматизаторами или жидкими растворителями. Примеры фармацевтически приемлемых жидкостей включают воду, этанол, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, N-метилпирролидон, фармацевтически приемлемые масла (например, из соевых бобов, подсолнечника, арахиса и т.д.) или тому подобное. Агенты, маскирующие вкус, включают, например, амберлит, Opadry® AMB TAN, полиметакрилаты (особенно Eudragit® L100), натрийгликолят крахмала (Primojel), полимеры карбопола, PEG-5M, ацетат натрия, этилцеллюлозу, бетациклодекстрин. Ароматизаторы могут представлять собой, например, порошок мяты, ментол, ванилин, аспартам, ацесульфам калия, сахарин. Разрыхлители включают, например, натрийгликолят крахмала, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, альгиновую кислоту, диоксид углерода, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кроскармеллозу, гуаровую камедь, метилцеллюлозу, полакрилин калия, полоксамер, альгинат натрия. Разбавителями могут быть, например, микрокристаллическая целлюлоза, декстраты, декстроза, фруктоза, маннит, сукралоза, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, мальтоза, мальтодекстрин, мальтит. Связующими

веществами могут быть, например, альгиновая кислота, карбомер, этилцеллюлоза, желатин, жидкая глюкоза, гуаровая камедь, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза, полидекстроза, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия. По меньшей мере, одно смазывающее вещество может быть успешно включено в состав для предотвращения прилипания порошка к пуансону для изготовления таблеток во время процедуры прессования. Смазывающие вещества могут представлять собой, например, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, глицерил бегенат, гидрогенизированное касторовое масло, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия. Глиданты применяются для ускорения потока порошка за счет уменьшения трения между частицами и когезии. Они применяются в комбинации со смазывающими материалами, поскольку не обладают способностью уменьшать трение стенок матрицы. Глидантами могут быть, например, коллоидный диоксид кремния, силикат кальция, трехосновный фосфат кальция.

[0280] Различные составы буккальных таблеток, содержащие гидрохлорид дексмедетомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг и вспомогательные вещества, описаны в Таблице 4.

[0281] Таблица 4: Варианты осуществления составов буккальных таблеток в соответствии с настоящим изобретением.

Ингредиенты	**Вариант осуществления состава буккальных таблеток №**				
	1	**2**	**3**	**4**	**5**
Моногидрат лактозы	✓	✓	✓	✓	✓
Полиэтиленоксид	✓				
Гидроксипропилцеллюлоза		✓			
Гидроксипропилметилцеллюлоза					✓
Альгинат натрия				✓	
Ксантановая камедь			✓		
Сукралоза	✓	✓	✓	✓	✓
Стеарат магния	✓	✓	✓	✓	✓
Тальк		✓	✓	✓	✓
Необязательные другие фармацевтически приемлемые	✓	✓	✓	✓	✓

вспомогательные вещества					

[0282] Различные композиции сублингвальной таблетки, содержащие гидрохлорид дексмедетомидина в дозах 20 мкг, 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг и вспомогательные вещества, описаны в Таблице 5.

[0283] Таблица 5: Варианты осуществления составов сублингвальной таблетки в соответствии с настоящим изобретением.

Ингредиенты	**Вариант осуществления состава сублингвальных таблеток №**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Моногидрат лактозы	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Гидроксипропилметилцеллюлоза	✓	✓								
Гидроксипропилцеллюлоза			✓	✓						
Кроскармеллоза натрия	✓		✓		✓		✓		✓	
Натрия крахмалгликолят		✓		✓		✓		✓		✓
Полиэтиленоксид					✓	✓				
Ксантановая камедь							✓	✓		
Альгинат натрия									✓	✓
Сукралоза	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Стеарат магния	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Необязательные другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0284] ***Составы для интраназального введения***

[0285] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в полость носа в любой подходящей форме. Например, композиция можно вводить в полость носа в форме аэрозольной эмульсии, суспензии или раствора, в виде капель или порошка.

[0286] Порошковая смесь согласно настоящему изобретению может быть приготовлена путем смешивания дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли с инертными ингредиентами, которые являются стандартными в данной области

техники. Такие инертные ингредиенты включают, помимо прочего, разбавители, такие как фосфат кальция, лактоза, сахара, такие как декстроза и сахароза, полиолы, такие как маннит и сорбит, и микрокристаллическая целлюлоза, глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния и гидрогенизированные растительные масла и поверхностно-активные вещества, такие как полисорбаты; а также полиэтиленгликоль. Для приготовления однородной порошковой смеси в небольшом масштабе могут быть подходящими пестик, ступка и/или сито, тогда как для крупномасштабного производства требуются механические смесители. Доступно множество типов смесителей, которые широко описаны в литературе, например, Chapter 37, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 Edition, Lipincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.

[0287] Если порошковая композиция по настоящему изобретению включает гранулы, эти гранулы могут быть получены с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как влажное гранулирование, сухое гранулирование (ударное уплотнение), экструзия/сферонизация, гранулирование в псевдоожиженном слое и распылительная кристаллизация. Дополнительные сведения о процессах гранулирования можно найти в литературе, например, Chapter 6, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, J. T. Carstensen, Technomic, Lancaster, PA, 1993.

[0288] Помимо дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в гранулы могут быть включены другие ингредиенты. Такие другие ингредиенты включают, помимо прочего, разбавители, такие как фосфат кальция, лактоза, декстроза, маннит и микрокристаллическая целлюлоза, связующие агенты, такие как повидон (поливинилпирролидон), метилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, желатин и гуммиарабик, разрыхлители, такие как крахмал, кросповскармеллоза и кросповидон. глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния и гидрогенизированное растительное масло. Способы приготовления микросфер хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, помимо прочего, распылительную сушку, межфазную полимеризацию, укрупнение/фазовое разделение и испарение растворителя. Способы изготовления микросфер описаны, например, в публикациях Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd Edition, pages 357 to 360, A T Florence and D Attwood, Macmillan, London, 1998 и

Physical Pharmacy, 4th Edition, pages 516 to 519, A Martin, Wilkins and Wilkins, Baltimore, 1993. В альтернативом варианте, микросферы могут быть получены с помощью способов, описанных в публикации WO 98/30207 и документах, цитируемых в указанной публикации.

[0289] Порошковые композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту в аэрозольной форме, при этом энергия от вдыхания (втягивания воздуха через нос) пациентом используется для распыления порошка в носовой полости или само устройство может генерировать энергию аэрозолизации, например, посредством сжатого воздуха. Примером первого устройства является устройство, разработанное компанией Pfeiffer, а примером второго устройства является «Monopowder» от компании Valois. В настоящем изобретении также предлагается устройство для назальной доставки лекарственного средства или дозирующий картридж для применения в устройстве для назальной доставки, загруженном композицией, как определено выше.

[0290] В одном варианте осуществления настоящего изобретения также описан способ приготовления растворов по настоящему изобретению, включающий смешивание компонентов в подходящем растворителе, таком как вода, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, гликофурол, бензилбензоат и производные полиоксиэтиленового касторового масла. Указанные композиции могут быть приготовлены с помощью способов, известных в данной области техники.

[0291] Растворы по настоящему изобретению могут также содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, хорошо известные в данной области техники. Такие ингредиенты включают, помимо прочего, загустители, адгезивы или гелеобразователи, такие как, помимо прочего, целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), карбомеры, полиэтиленоксид, полоксамеры или полиэтиленгликоли, антиоксиданты (например, метабисульфит натрия), хелатирующие агенты (такие как эдетиновая кислота или одна из ее солей), консерванты (такие как сорбат калия, парабены, фенилэтиловый спирт или хлорид бензалкония), ароматизаторы, подсластители, загустители, адгезивы или гелеобразователи, включая, помимо прочего, целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксилцеллюлоза и

микрокристаллическая целлюлоза, полоксамеры, полиэтиленгликоли, карбомеры или полиэтиленоксид.

[0292] Растворы по настоящему изобретению могут содержать консервант и/или могут быть стерильными. Если консерванты не входят в состав композиций, микроорганизмы можно удалить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники, например, путем изготовления композиций в асептических условиях или путем их окончательной стерилизации. В некоторых вариантах осуществления, композиции являются непирогенными.

[0293] В одном варианте осуществления, интраназальные композиции по настоящему изобретению содержат водную суспензию, раствор или эмульсию, содержащие материалы в дополнение к активному ингредиенту, такие как подходящий диспергатор и/или смачивающий агент, например, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, эмульгатор, суспендирующий агент, поверхностно-активное вещество, солюбилизатор, носитель и т. д.

[0294] Фармацевтическая композиция также может быть приготовлена в виде липосом, микрокапсул или центросом с одним или большим количеством подходящих фармацевтически приемлемых носителей.

[0295] В дополнение к дексмедетомидину или его фармацевтически приемлемой соли, микросферы, применяемые в настоящем изобретении, могут включать ингредиенты, которые, как известно в данной области техники, подходят для включения в микросферы, такие как, помимо прочего, крахмалы, декстраны, желатин, альбумин, коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан, лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сополимеры метакрилата, такие как полимеры Eudragit® (Degussa, Германия), целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, и сложные полиэфиры, такие как сополимер лактида и гликолида.

[0296] Можно применять любое устройство, подходящее для интраназального введения. В некоторых вариантах осуществления, указанное устройство представляет собой устройство для введения отмеренных доз . Устройство для введения отмеренных доз может доставлять определенное дозированное количество композиции. Устройство для введения отмеренных доз может быть устройством для введения одной, двух или множества доз. Фармацевтически эффективное количество, которое можно вводить с

помощью устройства для введения отмеренных доз, может быть устройством для стандартной дозы. В некоторых вариантах осуществления, устройство для введения отмеренных доз может представлять собой устройство, с помощью которого можно доставлять фармацевтическую композицию интраназально. Примеры устройств для введения отмеренных доз включают, помимо прочего, устройства, которые представляют собой насосные устройства, механические устройства, устройства под давлением и/или электромеханические устройства. Примеры устройства для введения отмеренных доз включают, помимо прочего, распылительный насос, назальный распылительный насос с предварительным сжатием, дозирующее клапанное устройство, приводимое в действие распылительное устройство, приводимое сбоку распылительное устройство, шприцевое устройство для назального распыления (например, шприц с распылителем для доставки спрея в полость носа), устройство для распыления на слизистую оболочку, устройство с электромеханическим насосом (со счетчиком и без него) и тому подобное. Примеры устройств для введения отмеренных доз также включают, помимо прочего, устройства, производимые компанией Aptar Pharma (Конгерс, Нью-Йорк), которые являются коммерчески доступными. Примеры устройств для введения отмеренных доз также включают, помимо прочего, UDS (Aptar Pharma), BDS (Aptar Pharma), eDevices (Aptar Pharma), Equadel (Aptar Pharma), Latitude (Aptar Pharma), DF30 (Aptar Pharma), VP7 (Aptar Pharma), Classic Nasal Device (Aptar Pharma), MAD Nasal Drug Device (Wolf Tory Medical, Inc.), BD Accuspray SCF™ (Becton Dickinson) и т.п. Другой пример включает, помимо прочего, интраназальную систему Aptar Unitdose.

[0297] Парентеральные составы:

[0298] Жидкие фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены для введения путем инъекции или непрерывной инфузии. Пути введения путем инъекции или инфузии могут включать, помимо прочего, внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, интратекальный и подкожный. В некоторых вариантах осуществления, парентеральные составы могут включать предварительно заполненные шприцы, флаконы, порошок для инфузии для восстановления, концентрат для инфузии для разбавления перед доставкой (готовый для разбавления) или растворы (готовые к применению).

[0299] Фармацевтические композиции для инъекций могут быть водными изотоническими растворами или суспензиями, а суппозитории могут быть приготовлены из жировых эмульсий или суспензий.

[0300] Фармацевтические композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы раствора, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества.

[0301] В определенных вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают биоразлагаемый подкожный имплант, осмотически контролируемое устройство, подкожный имплант, подкожную инъекцию с замедленным высвобождением, липидные наночастицы, липосомы и т.п. Жидкие препараты могут включать, помимо прочего, растворы, суспензии и эмульсии. Примером таких препаратов являются водные или водные/пропиленгликоливые растворы для парентерального введения. Жидкие препараты могут также включать растворы для интраназального введения.

[0302] Для внутримышечного, внутрибрюшинного, подкожного и внутривенного применения обычно применяются стерильные растворы активного ингредиента (ов), и при этом pH растворов должен быть соответствующим образом отрегулирован и забуферен. Для растворов внутривенного применения следует контролировать общую концентрацию растворенного вещества (веществ), чтобы сделать препарат изотоническим.

[0303] Жидкий носитель, применяемый для приготовления внутримышечной инъекции, может представлять собой, например, воду, физиологический солевой раствор, другую водную жидкость (водный растворитель) или неводную жидкость (неводный растворитель). Неводные растворители могут включать органические растворители, такие как этанол, изопропиловый спирт, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля или другое алкильное производное, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) или масляные носители, такие как касторовое масло, арахисовое масло, кунжутное масло или другие растворители, такие как карбоксиметилцеллюлоза, полисорбат и их смеси. Эти водные и неводные

растворители также могут действовать как сорастворители для повышения растворимости лекарственных средств или снижения вязкости масляных носителей.

[0304] Состав может содержать вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые могут быть включены в состав, представляют собой буферы, такие как цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер и бикарбонатный буфер; аминокислоты; мочевина; спирты; аскорбиновая кислота; фосфолипиды; белки, такие как сывороточный альбумин, коллаген и желатин; соли, такие как EDTA или EGTA, и хлорид натрия; липосомы; поливинилпирролидоны; сахара, такие как декстран, маннит, сорбит и глицерин; пропиленгликоль и полиэтиленгликоль (например, PEG-4000, PEG-6000); глицерин; глицин; липиды; консерванты; суспендирующие агенты; стабилизаторы; и красители. В контексте данного документа термин «стабилизатор» относится к соединению, необязательно применяемому в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, чтобы избежать необходимости в сульфитных солях и продлить срок хранения. Неограничивающие примеры стабилизаторов включают антиоксиданты. Буферные системы для применения с составами включают цитрат; ацетат; бикарбонат; и фосфатные буферы.

[0305] Состав также может содержать неионный детергент. Примеры неионных детергентов включают, помимо прочего, Полисорбат 20, Полисорбат 80, Тритон X-100, Тритон X-114, Нонидет P-40, Октил-α-глюкозид, Октил β-глюкозид, Бридж 35, Плюроник и Твин 20.

[0306] Парентеральные составы по настоящему изобретению можно стерилизовать. Неограничивающие примеры методов стерилизации включают фильтрацию через удерживающий бактерии фильтр, окончательную стерилизацию, введение стерилизующих агентов, облучение и нагревание.

[0307] Введение описанных выше парентеральных составов может осуществляться путем периодических инъекций болюса препарата или может осуществляться путем внутривенного или внутрибрюшинного введения из резервуара, который является внешним (например, пакет с раствором для внутривенного введения) или внутренним (например, биоразлагаемый имплантат, биоискусственный резервуар или орган). См., например, патенты США №№ 4 407 957 и 5 798 113, каждый из которых полностью

включен в настоящий документ посредством ссылки. Способы и устройство для внутрилегочной доставки описаны, например, в патентах США №№ 5 654 007, 5 780 014 и 5 814 607, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Другие пригодные системы парентеральной доставки включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы, доставку с помощью насоса, доставку посредством инкапсулированных клеток, липосомальную доставку, инъекцию с доставкой посредством иглы, безыгольную инъекцию, небулайзер, аэрозолайзер, электропорацию и трансдермальный пластырь. Безыгольные устройства для инъекций описаны в патентах США №№ 5 879 327; 5 520 639; 5 846 233 и 5 704 911, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Любой из описанных в настоящем документе составов можно вводить с помощью этих способов. Другие препараты дексмедетомидина для инъекций описаны в патенте США № 8 242 158, патенте США № 9 649 296, патенте Японии № 5 921 928, в заявке на патент Японии № 2016154598, заявке на патент CN № 103284945, CN заявке на патент CN № 104161760, CN заявке на патент CN № 105168122, CN заявке на патент CN № 105534891, CN заявке на патент CN № 106038538, заявке на патент США № 20170128421, заявке на патент CN № 107028880, заявке на патент CN № 107412152, заявке на патент CN № 108498469, патенте EP № 2252290, в заявке на патент Японии № 2019048091 и заявке на патент США № 20190183729.

[0308] В некоторых неограничивающих вариантах осуществления, внутримышечная композиция дексмедетомидина по настоящему изобретению содержит дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от около 0,05 мкг/мл до около 15 мкг/мл, хлорид натрия в концентрации от около 0,01 до около 2,0 массовых процентов и pH в диапазоне от около 1 до около 10.

[0309] Составы для перорального применения:

[0310] Настоящее изобретение включает составы для перорального применения, которые можно использовать для доставки дексмедетомидина. Примеры составы для перорального применения включают таблетки, распадающиеся во рту таблетки, растворяющиеся во рту таблетки, облатки, раствор, суспензию, эмульсии и капсулы.

[0311] Настоящее изобретение относится к пероральным распадающимся во рту таблеткам, содержащим дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один распадающийся во рту носитель, причем распадающаяся во рту таблетка распадается в течение от около 0,5 до около 120 секунд и/или терапевтически эффективное количество дексмедетомидина всасывается в кровоток за период времени в пределах от 1 до 5 минут. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дексмедетомидина всасывается в кровоток в течение около 3 минут.

[0312] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один распадающийся при пероральном введении носитель выбирают из группы, состоящей из водорастворимых сахаров или сахарного спирта, кросповидона, (низкозамещенной) гидроксипропилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрийгликолята крахмала, лаурилсульфата натрия, кристаллической целлюлозі и их комбинации. Водорастворимые сахара или сахарный спирт выбирают из группы, состоящей из сахарозы, сорбита, маннита, ксилита, эритрита, изомальта и фруктозы. В некоторых вариантах осуществления, распадающиеся при пероральном введении носители вместе составляют по меньшей мере 50 мас.%, например, по меньшей мере 80 мас.% или по меньшей мере 85 мас.%, распадающихся при пероральном введении носителей. Вышеупомянутые носители имеют форму частиц, как правило, со средневзвешенным размером частиц 50-300 микрометров, например, 70-200 микрометров. F-Melt® (Fuji Chemical Industry Co.) представляет собой пример коммерчески доступного материала в виде частиц, который содержит дезинтегрирующий агент, диспергированный в матрице, содержащей сахарный спирт C4-C6 (маннит и ксилит). Ludiflash® (BASF) представляет собой еще один пример коммерчески доступного материала в виде частиц, который содержит дезинтегрирующий агент, диспергированный в матрице? содержащей сахарный спирт C4-C6 (маннит).

[0313] Распадающаяся при пероральном введении таблетка согласно настоящему изобретению, может быть приготовлена путем смешивания дексмедетомидина с водорастворимыми разбавителями и спрессована в таблетку. Суспензию, содержащую дексмедетомидин, можно приготовить с соответствующими вспомогательными веществами, и суспензию дексмедетомидина можно разлить в блистерные упаковки и

высушить вымораживанием. Типовой платформой для получения лиофилизированного препарата, который может применяться для ODT дексмедетомидина, является препарат ZYDIS® (Catalent, Сомерсет, штат Нью-Джерси, США). В частности, смешивают вспомогательные вещества, включая воду, и дексмедетомидин отдельно измельчают до размера и смешивают со вспомогательными веществами. Затем суспензию подвергают лиофилизации путем мгновенного замораживания и сублимационной сушки. Другие способы получения ODT можно применять без ограничения, и подробное описание их общих способов описано, например, в патентах США №№ 5 631 023; 5 837 287; 6 149 938; 6 212 791; 6 284 270; 6 316 029; 6 465 010; 6 471 992; 6 471 992; 6 509 040; 6 814 978; 6 908 626; 6 908 626; 6 982 251; 7 282 217; 7 425 341 ; 7 939 105; 7 993,674; 8 048 449; 8 127 516; 8 158 152; 8 221 480; 8 256 233; и 8 313 768, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[0314] Жидкая фармацевтическая суспензия по настоящему изобретению для перорального введения содержит по меньшей мере одно лекарственное средство в виде частиц в качестве активного ингредиента, при этом активным ингредиентом является дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль. Дексмедетомидин в виде частиц может частично растворяться в жидкой фазе, но предпочтительно более 50 процентов должны составлять частицы. Суспензия по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один суспендирующий полимер, демонстрирующий пластическую текучесть, которая придает значение текучести от около 0,2 до около 15 Па, предпочтительно от около 0,5 до около 10 Па. Предпочтительными являются полимеры, демонстрирующие пластичность Бингама и пластическую текучесть с разжижением при сдвиге. Полимеры, демонстрирующие тиксотропную пластическую текучесть, можно применять только в том случае, если время запаздывания до восстановления 50% от значения текучести является быстрым, менее чем около часа, предпочтительно менее чем около пяти минут, наиболее предпочтительно менее чем около минуты. Полимер, демонстрирующий пластическую текучесть, может быть выбран, помимо прочего, из ксантановой камеди, карбомера, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы и их комбинаций. Конечное значение текучести суспензии должно быть менее чем около 15 Па, предпочтительно менее чем около 10 Па, чтобы продукт был текучим без встряхивания.

[0315] В дополнение к значению текучести реология конечной суспензии должна иметь кажущуюся вязкость, составляющую по меньшей мере около 50 сП, предпочтительно, по меньшей мере около 100 сП, наиболее предпочтительно, по меньшей мере около 200 сП, при скорости сдвига от 100 с-1, чтобы замедлить движение частиц, когда скорость сдвига превышает значение текучести, например, при встряхивании или разливании. Для тиксотропной пластичной жидкости высокая вязкость замедляет движение частиц, в то время как значение текучести восстанавливается после приложения сдвига. В случаях, когда суспендирующий полимер (-ы), добавленный для придания значения текучести, не является надлежащим для достижения желаемой кажущейся вязкости по меньшей мере около 50 сП при скорости сдвига 100 с-1, могут быть добавлены агенты, повышающие вязкость, без предела текучести. Эти повышающие вязкость агенты можно выбрать, помимо прочего, из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, повидона, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева и их комбинаций.

[0316] Жидкая суспензия по настоящему изобретению может содержать дополнительные ингредиенты, применяемые в фармацевтической промышленности, называемые в данном документе добавками. Добавки включают хорошо известные компоненты, но не ограничиваются подсластителями, ароматизаторами, красителями, антиоксидантами, хелатирующими агентами, поверхностно-активными веществами, смачивающими агентами, противовспенивающими агентами, модификаторами pH, подкислителями, консервантами, сорастворителями и их смесями.

[0317] Настоящее изобретение относится также к гомогенному и стабильному фармацевтическому раствору дексмедетомидина, подходящему для перорального введения млекопитающему.

[0318] Жидкий фармацевтический раствор для перорального применения по настоящему изобретению содержит дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль и один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из группы, включающей сорастворители, растворители, антиоксиданты, микробные консерванты, буферные агенты, ароматические агенты, подсластители и разбавители.

[0319] Сорастворители и растворители могут включать, помимо прочего, глицерин, спирты, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт, воду, этанол, изопропиловый спирт или их смеси.

[0320] Подходящие антиоксиданты могут включать, помимо прочего, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбиновую кислоту, бета-каротин, альфа-токоферол, пропилгаллат, аскорбат натрия, гентизиновую кислоту, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, монотиоглицеро, цистеин. тиогликолят натрия, ацетоновый бисульфит натрия, аскорбат (натрий/кислота), бисульфит натрия, цистеин/цистеинат HCl, дитионит натрия (гидросульфит натрия, сульфоксилат натрия), гентизиновую кислоту, этаноламин гентизиновой кислоты, глутамат натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, монотиоглицерин (тиоглицерин), пропилгаллат, сульфит натрия, токоферол альфа, тиогликолят натрия, EDTA в соединениях кальция и натрия или их смеси.

[0321] Буферные агенты могут включать, помимо прочего, аскорбиновую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, моногидрат лимонной кислоты, дегидрат тринатрийцитрата, цитрат натрия, цитрат калия, фосфат натрия, трикальцийфосфат, карбонат кальция, бикарбонат натрия, фосфат кальция, карбонизированный фосфат кальция, гидроксид магния, соляную кислоту, гидроксид натрия или их смеси.

[0322] Разбавители могут включать, помимо прочего, раствор мальтита, сироп глюкозы, глицерин, растворы сорбита и маннита, сахарозу, сорбитол, ксилит, декстрозу, фруктозу, сахар калий, аспартам, сахарин, сахарин натрия, высушенную распылением или ангидратную лактозу, маннит, крахмал. или их смеси.

[0323] Подсластители могут включать, помимо прочего, сукралозу, аспартам, ацесульфам-K, тауматин, могрозид, сахарин и их соли, цикламат натрия, глюкозу, сахарозу, лактозу, фруктозу, маннит, сорбит, лактит, ксилит, эритрит, глицирризин, глицирризинат натрия, глицирризинат моноамония, изомальт, глицерин, декстрозу или их смеси.

[0324] Ароматические агенты могут включать, помимо прочего, фруктовые ароматы, такие как апельсин, банан, клубника, вишня, дикая вишня, лимон и т.п., и другие ароматы, такие как кардамон, анис, мята, ментол, ванилин или их смеси.

[0325] Микробные консерванты могут включать, помимо прочего, бензоат натрия, бензойную кислоту, борную кислоту, сорбиновую кислоту и их соли, бензиловый спирт, хлорид бензалкония, парагидроксибензойные кислоты и их сложные алкиловые эфиры, метил- и пропилпарабены или их смеси.

[0326] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается твердая фармацевтическая композиция для перорального применения, например, в форме таблетки, содержащая фармакологически эффективные количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Композиции по настоящему изобретению содержат добавки, обычные для рассматриваемой лекарственной форме. Можно применять добавки для таблетирования, обычно применяемые в составах таблеток, и при этом сделана ссылка на исчерпывающий перечень литературных источников по данному вопросу, см., в частности, публикацию Fiedler's “Lexikon der Hilfsstoffe”, 4th Edition, ECV Aulendorf, 1996, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Указанные добавки включают, помимо прочего, разрыхлители, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, стабилизирующие вещества, наполнители или разбавители, поверхностно-активные вещества и тому подобное.

[0327] В качестве разрыхлителей, подходящих для композиций по настоящему изобретению, можно, в частности, упомянуть сшитый PVP, кросповидон, гуаровую камедь, альгиновую кислоту, альгинат натрия, сшитую CMC и Ac-Di-Sol®. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кросповидон.

[0328] В качестве связующих веществ, подходящих для композиций по настоящему изобретению, можно, в частности, упомянуть крахмалы, например, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал, целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, например, продукты, известные под зарегистрированными торговыми марками Avicel®, Filtrak®, Heweten® или Pharmacel®, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, например, гидроксипропилцеллюлоза, имеющая содержание гидроксипропила от 5 до 16 мас.% и молекулярную массу от 80 000 до 1 150 000, более конкретно от 140 000 до 850 000.

[0329] В качестве глидантов, подходящих для композиций по настоящему изобретению, можно упомянуть, в частности, коллоидный диоксид кремния, например, Aerosil®, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция.

[0330] В качестве наполнителей или разбавителей, подходящих для композиций по настоящему изобретению, можно упомянуть кондитерский сахар, прессованный сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, лактозу, маннит, сорбит, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, в частности, имеющую плотность около 0,45 г/см3, например, Avicel® или порошкообразную целлюлозу и тальк.

[0331] Предпочтительным наполнителем может быть Avicel®.

[0332] В качестве смазывающих веществ, подходящих для композиций по настоящему изобретению, можно упомянуть, в частности, стеарат магния, алюминия или кальция, полиэтиленгликоль (PEG), имеющий молекулярную массу от 4000 до 8000, а также тальк.

[0333] Одна или большее количество из этих добавок могут быть выбраны и применены квалифицированным специалистом с учетом конкретных желаемых свойств твердой пероральной лекарственной формы путем обычных экспериментов и без какой-либо излишней нагрузки. Количества применяемых добавок каждого типа, например, глиданта, связующего вещества, разрыхлителя, наполнителя или разбавителя и смазывающего вещества могут варьироваться в пределах обычных в данной области диапазонов. Например, количество глиданта может варьироваться в диапазоне от 0,1 до 10% по массе, в частности от 0,1 до 5% по массе, например, от 0,1 до 0,5% по массе; количество связующего вещества может варьироваться в диапазоне от около 10 до 65,3% по массе, например, от 10 до 45%, например, от 20 до 30% по массе; количество разрыхлителя может варьироваться в диапазоне от 5 до 60% по массе, например, от 13 до 50%, например, от 15 до 40%, например, от 20 до 30%, например, 25%; количество наполнителя или разбавителя может варьироваться в диапазоне от 15 до 65% по массе, например, от 20 до 50%, например, от 25 до 40%, например, 30%, тогда как количество смазывающего вещества может варьироваться в пределах от 0,1 до 5,0% по массе.

IV. Способы и введение

[0334] В некоторых вариантах осуществления (A) настоящего изобретения предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы по меньшей мере около 120 мкг указанному субъекту. В некоторых вариантах осуществления, лечение является эффективным, не вызывая значительного седативного эффекта. В некоторых вариантах осуществления, патологическое состояние представляет собой ажитацию или признаки ажитации. В некоторых вариантах осуществления, ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления, ажитация или признаки ажитации ассоциированы с биполярным состоянием, таким как биполярное расстройство I. В некоторых вариантах осуществления, лечение является эффективным, не вызывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0335] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, или в дозе от около 180 мкг до около 405 мкг, например, от около 180 мкг до около 270 мкг, включая вводимые дозы около 120 мкг или около 180 мкг.

[0336] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, или в дозе от около 180 мкг до около 405 мкг, например, от около 180 мкг до около 270 мкг, включая вводимые дозы около 120 мкг или около 180 мкг для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека.

[0337] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, или в дозе от около 180 мкг до около 405 мкг, например, от около 180 мкг до около 270 мкг, включая вводимые дозы около 120 мкг или около 180 мкг для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством, не вызывая при этом значительного седативного эффекта.

[0338] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 120 мкг до около 405 мкг, например, от около 120 мкг до около 270 мкг, или в дозе от около 180 мкг до около 405 мкг, например, от около 180 мкг до около 270 мкг, включая вводимые дозы около 120 мкг или около 180 мкг для лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством, не вызывая при этом значительного седативного эффекта или клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0339] В некоторых вариантах осуществления (B) настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в виде разовой дозы около 120 мкг или около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0340] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения острой ажитации, ассоциированной с шизофренией и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I) у субъекта-человека, включающий введение через слизистую оболочку полости рта пленочной композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль) в виде разовой дозы 120 мкг или 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дополнительная доза (например, 90 мкг или 60 мкг) может быть принята через подходящий период времени (например, 2 часа) в случае стойкой или рецидивирующей ажитации (например, путем разрезания пленки 180 мкг или 120 мкг пополам).

[0341] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения острой ажитации, ассоциированной с шизофренией и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I) у субъекта-человека, включающий введение через слизистую оболочку полости рта пленочной композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль), при этом указанный субъект одновременно получает

антипсихотический агент. Подходящие антипсихотические агенты, рассматриваемые в рамках настоящего изобретения, включают, помимо прочего, арипипразол, бенперидол, флупентиксол, амисульприд, хлорпромазин, азенапин, рисперидон, зипразидон, луразидон, клозапин, карипразин, оланзапин и кветиапин.В некоторых вариантах осуществления, антипсихотический агент представляет собой арипипразол.

[0342] В конкретном варианте (C) настоящего изобретения предлагаются способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, которые не вызывают значительного седативного эффекта и включают введение от около 30 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, 30 мкг, 60 мкг или 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли вводят в виде разовой дозы в день. В некоторых вариантах осуществления, дополнительную дозу (например, 30 мкг) можно принять через подходящий период времени (например, 2, 4, 6, 8 или 12 часов) в случае стойкой или рецидивирующей ажитации. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку ротовой полости в виде стандартной дозы, содержащей от около 30 мкг до около 90 мкг, от 1 до 6 раз в день. Например, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз каждые 2 часа, каждые 4 часа, каждые 6 часов, каждые 8 часов, каждые 10 часов или каждые 12 часов. В некоторых вариантах осуществления, каждую стандартную дозу, содержащую от около 30 мкг до 60 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, можно принимать от одного до шести раз в день с интервалом в 2 часа с предоставлением максимум трех доз в течение 12 часов после приема первой дозы. В некоторых вариантах осуществления, каждую стандартную дозу, содержащую от около 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, можно принимать от одного до четырех раз в день с интервалом в 2 часа с предоставлением максимум двух доз в течение 12 часов после приема первой дозы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза может быть достигнута путем разрезания пленки пополам для доставки половинной дозы (например, доза 60 мкг может быть введена с половиной второй дозы 60 мкг (30 мкг) для получения дозы 90 мкг).

[0343] В конкретном варианте осуществления (D) настоящего изобретения также предлагаются способы контроля или лечения ажитации при делирии у субъектов, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, субъект является госпитализированным. В некоторых вариантах осуществления, субъект госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль) вводят через слизистую оболочку в стандартной дозе, содержащей около 20 мкг или около 60 мкг в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, каждую стандартную дозу можно вводить от одного до четырех раз с подходящим интервалом дозирования (например, каждые 0,5 часа, 1 час, 2 часа или 3 часа) в течение 6 часов после первой дозы для получения желаемого эффекта; например, 20 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы, чтобы получить эффект дозы 80 мкг, или дозу 60 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования 0,5 часа в течение 6 часов после первой дозы, чтобы получить эффект дозы 240 мкг. В некоторых вариантах осуществления, лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки, описанной в данном документе.

[0344] В конкретном варианте осуществления (E) настоящего изобретения предлагается способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день, при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней. В некоторых вариантах осуществления, период отмены может составлять 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дня или 3 дня. В некоторых вариантах осуществления, субъект-человек является взрослым (т.е. в возрасте по меньшей мере 18 лет), страдающим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, и который физически зависит от опиоидов. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально. В некоторых вариантах

осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид) вводят сублингвально в виде пленки. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидинили его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку рта в диапазоне доз от около 30 мкг до около 200 мкг в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в дозе около 30 мкг, около 60 мкг или около 90 мкг, около 120 мкг или около 180 мкг два раза в день с интервалом около 12 часов в течение периода не менее 3 дней (например, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней или 13 дней). В дополнительных вариантах осуществления, каждую единицу можно вводить с подходящим интервалом между дозами (например, около 12 часов между дозами) или можно вводить одновременно, например, две единицы по 30 мкг можно вводить одновременно для получения эффекта дозы 60 мкг или три единицы по 60 мкг можно вводить одновременно, чтобы вызвать эффект дозы 180 мкг.В одном из вариантов осуществления, симптомы отмены после лечения оценивают с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop) (например, в течение 10-дневного периода). В некоторых вариантах осуществления, опиоид может быть выбран из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина. В некоторых вариантах осуществления, опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены. Неожиданно было обнаружено, что дексмедетомидин эффективен для сокращения периода синдрома отмены опиоидов у взрослого субъекта. Этот факт является удивительным, поскольку опиоиды (например, фентанил) со временем локализуются в жировой ткани, периодически выделяются и оказывают непредсказуемое воздействие на пациентов во время процесса отмены. Из-за высокой степени вариабельности и периодического высвобождения опиоидов клиницисты не ожидали, что повторное введение дексмедетомидина будет эффективной терапией.

[0345] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ стимулирования фазы сна 3 с медленным движением глазных яблок (не-REM) у субъекта-человека, включающий сублингвальное введение эффективного количества

дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, субъект-человек госпитализирован в отделение интенсивной терапии с гиперактивным делирием.

[0346] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения проявлений токсичности кокаина и/или симптомов, ассоциированных с токсичностью кокаина, включающий введение через слизистую оболочку ротовой полости эффективного количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки для слизистой оболочки ротовой полости в диапазоне доз от около 30 мкг до около 200 мкг в виде разовой дозы или в виде терапии со множеством доз.

[0347] В другом варианте осуществления (F) настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение соответствующего количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридная соль), в результате чего средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/ л. В некоторых вариантах осуществления, указанное лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от 3800 нг*ч/л.. Например, AUC составляет около 3024 нг*ч/л, около 3100 нг*ч/л, около 3200 нг*ч/л, около 3300 нг*ч/л, около 3400 нг*ч/л, около 3500 нг*ч/л, около 3600 нг*ч/л, около 3700 нг*ч/л, около 3800 нг*ч/л, около 3900 нг*ч/л, около 4000 нг*ч/л, около 4100 нг * ч/л, около 4200 нг*ч/л, около 4300 нг*ч/л, около 4400 нг*ч/л, около 4500 нг*ч/л, около 4600 нг*ч/л или около 4725 нг*ч/л .

[0348] В другом варианте осуществления (G) настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного

седативного эффекта, включающий введение соответствующего количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридная соль), в результате чего средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, указанное лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T_0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от 1800 нг*ч/л.. Например, AUC составляет около 1440 нг*ч/л, 1500 нг*ч/л, около 1600 нг*ч/л, около 1700 нг*ч/л, около 1800 нг*ч/л, около 1900 нг*ч/л, около 2000 нг*ч/л, около 2100 нг*ч/л, около 2200 нг*ч/л или около 2250 нг*ч/л .

[0349] В дополнительном варианте осуществления (H) настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение соответствующего количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, указанное лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л,

до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л или около 11875 ч*нг/л.

[0350] В дополнительном варианте осуществления (I) настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение соответствующего количества дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, указанное лечение является эффективным и не вызывает клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч * нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л , около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, или около 5500 ч*нг/л.

[0351] В некоторых вариантах осуществления каждого из вариантов осуществления (A) - (I) дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить перорально, через слизистую оболочку (например, сублингвально, буккально), внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно, трансдермально, интратрахеально, внутрибрюшинно, внутриорбитально, имплантационно, ингаляционно, интратекально, внутрижелудочково или интраназально.

[0352] В некоторых вариантах осуществления каждого из вариантов осуществления (A) - (I) дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту сублингвальным, буккальным, пероральным, интраназальным или парентеральным путем. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его

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

[0353] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту сублингвально в виде разовой дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, при этом на ажитацию или признаки ажитации воздействуют, не вызывая также клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, на ажитацию или признаки ажитации воздействуют без снижения диастолического кровяного давления ниже около 60 мм рт.ст. и/или без снижения частоты сердечных сокращений ниже около 50 ударов в минуту.

[0354] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту сублингвально в виде разовой дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом на ажитацию или признаки ажитации воздействуют, не вызывая также клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В некоторых вариантах осуществления, на ажитацию или признаки ажитации воздействуют без снижения систолического кровяного давления ниже около 80 мм рт.ст. и/или без снижения диастолического кровяного давления ниже около 60 мм рт.ст. и/или без снижения частоты сердечных сокращений ниже около 50 ударов в минуту.

[0355] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от около 600 до около 9500 нг*ч/л. Например, около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л или около 11875 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax а плазме от T0 до T∞ составляет от около 80% до около 125% от около 1 до около 8 часов. Например, около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около

4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч или около 10 ч.

[0356] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 4 часов. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T_0 до T∞, составляет от около 80% до около 125% от около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} в плазме от T_0 до T∞ составляет от около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч. , около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч или около 5,0 ч.

[0357] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л). Например, Cmax составляет около 240 нг/л, около 250 нг/л, около 275

нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л и 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л или около 625 нг/л, а AUC0-inf составляет около 1840 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л или около 4500 ч*нг/л.

[0358] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 350 нг/л (например, около 220 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1410 нг*ч/л). Например, Cmax составляет около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, а AUC0-inf составляет около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л или около 2250 ч*нг/л.

[0359] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительной седации, включающий сублингвальное введение дозы около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего средняя суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная по AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 400 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, AUC плазмы от T0 до T∞ составляет от 80% до около 125% от около 3800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 400 нг/л.

[0360] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительной седации, включающий сублингвальное введение дозы около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего средняя

суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная по AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 200 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, AUC плазмы от T0 до T∞ составляет от 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 200 нг/л.

[0361] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 3800 нг*ч/л, при этом медиана Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0362] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 1800 нг*ч/л, при этом медиана Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0363] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме

составляет около 400 нг/л, а медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 3800 нг*ч/л, средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 400 нг/л, и медиана Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0364] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 200 нг/л, а медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 1800 нг*ч/л, средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 200 нг/л, и медиана Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0365] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительной седации, включающий сублингвальное введение дозы около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная по AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Cmax в плазме составляет от около 100 нг/л до около 800 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до около 125%, из около 600 нг*ч/л до около 9500 нг*ч/л, а средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0366] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительной седации, включающий сублингвальное введение дозы около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция

дексмедетомидина, измеренная по AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Cmax в плазме составляет от около 110 нг/л до около 400 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до около 125%, из около 590 нг*ч/л до около 4400 нг*ч/л, а средняя Cmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

[0367] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 600 нг*ч/л до около 9500 нг*ч/л, а Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 1 до около 8 часов.

[0368] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий сублингвальное введение дексмедетомидина в дозе 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 4 часов. В некоторых вариантах осуществления, AUC в плазме от T0 до T∞ составляет от 80% до примерно 125% от около 5900 нг*ч/л до около 4400 нг*ч/л, а Tmax в плазме составляет от около 80% до около 125% от около 1 до около 4 часов.

[0369] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений:

Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0370] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

[0371] В определенных вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение стандартной дозы 180 или 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, что приводит к быстрому всасыванию с максимальной концентрацией, достигаемой в среднем в течение около 2,5 часов после введения.

[0372] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 8 часов.

[0373] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 4 часов.

[0374] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли , что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л). В некоторых вариантах осуществления, Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0375] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли сублингвально, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около 220 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1400 нг*ч/л). В некоторых вариантах осуществления Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0376] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов.

[0377] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC

в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 4 часов.

[0378] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л).

[0379] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около 220 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1400 нг*ч/л).

[0380] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 400 нг/л.

[0381] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC

в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 200 нг/л.

[0382] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3780 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0383] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0384] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 3800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 400 нг/л, а медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0385] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли указанному субъекту, в

результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет около 1800 нг*ч/л, при этом средняя Cmax в плазме составляет около 200 нг/л, а медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0386] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Cmax в плазме составляет от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0387] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Cmax в плазме составляет от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

[0388] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение дексмедетомидина в дозе около 180 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов.

[0389] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий буккальное введение

дексмедетомидина в дозе около 120 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 590 до около 4400 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 4 часов.

[0390] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0391] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния у субъекта-человека, включающий буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

[0392] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 8 часов.

[0393] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 4 часов.

[0394] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли , что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л), при этом медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0395] В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли буккально, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около 200 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1400 нг*ч/л), при этом медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0396] В определенных вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту парентерально в форме внутримышечной инъекции, при этом дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 140 мкг до около 190 мкг.

[0397] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий внутримышечное введение дексмедетомидина в дозе от около 120 мкг до около 190 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 9500 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 4 часов.

[0398] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного

седативного эффекта, включающий внутримышечное введение дексмедетомидина в дозе от около 120 мкг до около 190 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 4 часов.

[0399] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий внутримышечное введение дексмедетомидина в дозе от около 120 мкг до около 190 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом Cmax в плазме составляет от около 200 до около 800 нг/л.

[0400] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий внутримышечное введение дексмедетомидина в дозе от около 120 мкг до около 190 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом медиана Tmax составляет около 2 часов.

[0401] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий внутривенное введение дексмедетомидина в дозе от около 120 мкг до около 190 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 15 минут.

[0402] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту перорально, при этом

дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 900 мкг до около 1200 мкг.

[0403] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий пероральное введение дексмедетомидина в дозе от около от 900 мкг до около 1200 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 минут до около 8 часов.

[0404] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий пероральное введение дексмедетомидина в дозе от около 900 мкг до около 1200 мкг или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего суммарная экспозиция дексмедетомидина, измеренная с помощью AUC в плазме от T0 до T∞, составляет от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом медиана Tmax составляет около 2 часов.

[0405] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы (например, в виде разовой стандартной дозы или множества стандартных доз, вводимых одновременно).

[0406] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 180 мкг гидрохлорида дексмедетомидина, при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0407] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 120 мкг гидрохлорида

дексмедетомидина, при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

[0408] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 180 мкг гидрохлорида дексмедетомидина, при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг* ч/л), при этом среднее значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0409] В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая около 120 мкг гидрохлорида дексмедетомидина, при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около200 нг/л) и AUC от T0 до T∞ от около 1100 нг*ч/л. до около 1800 нг*ч/л (например, около 1400 нг*ч/л), при этом среднее значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0410] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая от около 180 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина гидрохлорида, при этом сублингвальное нанесение указанной пленки субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов.

[0411] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом сублингвальное нанесение указанной пленки субъекту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T_0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, Cmax составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л и 475 нг/л, около 500 нг/л, около 525 нг/л, около 550 нг/л, около 575 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л, до около1000 нг/л, и $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, около 8500 ч*нг/л,

около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax составляет от около 1 до около 8 часов. Например, Tmax составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч.

[0412] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T_0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л. Например, Cmax

составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л и 475 нг/л, до около 500 нг/л, и AUC_{0-inf}составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax составляет от около 1 до около 4 часов. Например, Tmax составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч.

[0413] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или

биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T_0до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л, и при этом Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 8 часов. . Например, Cmax составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, and 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л, до около 1000 нг/л, и $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, to около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, to около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, и Tmax составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч, около 9,75 ч, до около 10 ч.

[0414] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T_0до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л, и при этом Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 4 часов. Например, Cmax составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, and 475 нг/л, до около 500 нг/л, и $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, и Tmax составляет 0.8 ч, около 0.9ч, около 1 ч, около 1.25 ч, около 1.5 ч, около 1.75 ч, около 2.0 ч, около 2.25 ч, около 2.5 ч, около 2.75 ч, около 3.0 ч, около 3.25 ч, около 3.5 ч, около 3.75 ч, около 4.0 ч, около 4.25 ч, около 4.5 ч, около 4.75 ч, до около 5.0 ч.

[0415] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к средним уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 474 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T_0 до T∞ от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л), при этом среднее значение Tmax в плазме составляет около 2 часа. Например, Cmax составляет от около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, до около 475 нг/л, и $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax составляет от около 1 до около 4 часов. Например, Tmax составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч.

[0416] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к средним уровням абсорбции дексмедетомидина в плазме от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около 200 нг/л) и AUC от T_0до T∞ от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1400 нг*ч/л), при этом медиана Tmax в плазме составляет около 2 часов. Например, Cmax составляет около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л или около 300 нг/л, и $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1100 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, до около 1800 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, Tmax составляет от около 1 до около 4 часов. Например, Tmax составляет около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч

[0417] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, от около 600 до около 12600 нг*ч/л, при этом T_{max} в плазме составляет от около 1 до около 8 часов. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, около 11750 ч*нг/л, около 12000 ч*нг/л, около 12250 ч*нг/л или около 12600 ч*нг/л, и Tmax составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч или около 8 ч.

[0418] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

при этом композиция части (a) присутствует на поверхности подложки пленки (b), и при этом нанесение указанной пленки сублингвально субъекту с шизофренией или биполярным расстройством приводит к суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, от около 590 до около 8750 нг*ч/л, при этом T_{max} в плазме составляет от около 1 до около 4 часов. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 590 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч. * нг / л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч * нг / Л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л , около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, около 8500 ч*нг/л или около 8750 ч*нг/л, а Tmax составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч или около 4 ч.

[0419] В некоторых вариантах осуществления, ажитация или признаки ажитации значительно уменьшаются в течение 60 минут у пациента с шизофренией или биполярным расстройством после введения разовой дозы 120 мкг или 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмедетомидина гидрохлорида, что измеряется относительными баллами по шкале

PEC непосредственно до и через 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0420] В некоторых вариантах осуществления, относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть пунктов. В других вариантах осуществления, относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов. В еще одном варианте осуществления, разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов. В конкретном варианте осуществления, разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется до около 24 часов при введении разовой дозы 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида дексмедетомидина).

[0421] В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC через 2 часа, измеренное по изменению общего балла PEC от исходного уровня после введения 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида, составляет -10,8 по сравнению с плацебо (-4,5). В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC через 2 часа после введения 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида больше (-10,8) по сравнению с введением 120 мкг (-9,2) или 80 мкг (-7,3) дексмедетомидина гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят непосредственно перед или сразу после появления ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека.

[0422] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 10 минут после появления ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления, дополнительную дозу 90 мкг или 60 мкг можно принять через подходящий период времени (например, два часа) после первого приема.

[0423] В некоторых вариантах осуществления, после введения стандартной дозы около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку, испытывающему симптомы отмены опиоидов (например, ажитация или признаки ажитации), при этом симптомы отмены опиоидов значительно уменьшаются, что определяется по относительным баллам по шкале COWS и/или шкале SOWS-Gossop непосредственно перед и через 2 часа после введения дексмедетомидина или его фармацевтически

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

[0424] В некоторых вариантах осуществления, после введения от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида дексмедетомидина) ажитированному субъекту-человеку с делирием, госпитализированному (например, в отделение интенсивной терапии), ажитация или признаки ажитации и тяжесть делирия значимо снижается по данным шкал RASS и DRS-R-98 соответственно. Например, ажитация или признаки ажитации и тяжесть делирия значимо уменьшаются по данным шкал RASS и DRS-R-98 непосредственно до и после каждых 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов или 6 часов после введения дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) от одного до четырех раз в день с соответствующим интервалом дозирования (например, через каждые 30 минут) в течение 6 часов после первой дозы для получения желаемого эффекта; например, стандартную дозу 20 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования 30 минут в течение 6 часов после первой дозы, для получения эффекта дозы 80 мкг, или стандартную дозу 60 мкг вводят четыре раза с интервалом дозирования 30 минут в течение 6 часов после первой дозы для получения эффекта дозы 240 мкг.

[0425] В некоторых вариантах осуществления, после введения от около 30 мкг до около 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлорида дексмедетомидина) ажитированному субъекту-человеку с делирием ажитация или признаки ажитации и тяжесть делирия значимо снижаются по данным шкалы PAS и PEC. Например, ажитация или признаки ажитации значимо уменьшаются при измерении с помощью шкал PAS и PEC непосредственно перед и через каждые 2 часа на период времени по меньшей мере до 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, дексмедетомидин вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально). В некоторых вариантах осуществления, каждая стандартная доза содержит от около 30 мкг до 60 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, дозу

дексмедетомидина можно принимать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день каждые 2 часа с обеспечением максимум трех доз в течение 12 часов после первой дозы. В некоторых вариантах осуществления, каждую стандартную дозу, содержащую около 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, можно принимать 1, 2, 3 или 4 раза в день каждые 2 часа с обеспечением максимум двух доз в течение 12 часов после первой дозы.

[0426] В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально) в виде пленки. В некоторых вариантах осуществления, необходимая доза может быть достигнута путем разрезания пленки пополам для доставки половинной дозы (например, доза 60 мкг может быть введена с половиной дозы 60 мкг (30 мкг) для получения дозы 90 мкг).

[0427] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[0428] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, композицию можно вводить различными способами. Например, в некоторых вариантах осуществления, композицию, содержащую дексмедетомидин (например, гидрохлорид дексмедетомидина) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально или буккально. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель. В

некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0429] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, указанный способ может дополнительно включать введение второй дозы дексмедетомидина через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов. Например, указанный период времени может составлять около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов или около 23 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторая доза составляет от около 10 мкг до около 180 мкг. Например, дополнительная доза может составлять около 10 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, примерно 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг, около 130 мкг, около 140 мкг, около 150 мкг, около 160 мкг, около 170 мкг или около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0430] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, указанную композицию стандартной дозы можно вводить пациенту натощак. В некоторых вариантах осуществления, стандартную дозу композиции вводят после еды.

[0431] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается в пределах от около 45 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается менее чем за 45 минут (например, за

около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут). В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем. Например, у пациента может наблюдаться снижение балла больше или равно около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130%, около 135%, около 140%, около 145%, или около 150% от исходного уровня. Эффективность лечения также можно сравнить, сравнив балл PEC с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, балл PEC является на ≥30% ниже, чем у плацебо (например, в группе плацебо среднее изменение общего балла PEC от исходного уровня составляет -3, а в группе композиции, содержащей дексмедетомидин, -3,9). Например, по сравнению с плацебо балл PEC пациента может быть ниже или больше на около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130 %, около 135%, около 140%, около 145%, около 150%, около 155%, около 160%, около 165%, около 170%, около 175%, около 180%, около 185%, около 190%, около 195% или около 200%. В некоторых вариантах осуществления, у пациент отмечается среднее изменение балла PEC более чем на около -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции. Например, через 2 часа у пациента может наблюдаться среднее изменение балла PEC более чем на около -4, около -5, около -6, около -7, около -8, около -9, около -10, около -11 или около -12. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) по существу сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -4, около -5 или около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, среднее изменение балла PEC составляет больше или равняется -8 и

сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

[0432] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, при этом субъект получает лечение, не испытывая значительного седативного эффекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0433] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает среднюю C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л. Например, разовая доза обеспечивает среднюю C_{max} около 88 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л или около 500 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, средняя C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 500 нг/л, от около 150 нг/л до около 450 нг/л, от около 150 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л, от около 200 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 250 мг/л или от около 210 нг/л до около 240 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, средняя C_{max} находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 238 нг/л, средняя C_{max} находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 238 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, средняя C_{max} составляет около 238 нг/л.

[0434] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л. Например, разовая доза обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ около 475 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, или около 5500 ч*нг/л, включая все целые числа и

диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около1000 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, или от около 1500 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1800 нг*ч/л.

[0435] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов. Например, разовая доза обеспечивает среднее значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч. В некоторых вариантах осуществления, Tmax составляет от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0436] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает среднее геометрическое значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л. Например, разовая доза обеспечивает среднее геометрическое значение C_{max} около 88 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л или около 500 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 500 нг/л, от около 150 нг/л до около 450 нг/л, от

около 150 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л, от около 200 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 250 мг/л или от около 210 нг/л до около 240 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение C_{max} находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 220 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение C_{max} составляет около 220 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медиана C_{max} составляет около 238 нг/л.

[0437] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее геометрическое значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л. Например, разовая доза обеспечивает среднее геометрическое значение $AUC_{0\text{-}inf}$ около 475 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, или около 5500 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около1000 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, или от около 1500 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около 1200 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, от около 1300 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, или от около 1350 ч*нг/л до около 1450 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1410 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1410 нг*ч/л.

[0438] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее геометрическое значение T_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов. Например, разовая доза обеспечивает среднее геометрическое значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5

ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч. В некоторых вариантах осуществления, среднее геометрическое значение Tmax составляет от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0439] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает медиану C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л. Например, разовая доза обеспечивает медиану C_{max} около 88 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л или около 500 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее медианное значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 500 нг/л, от около 150 нг/л до около 450 нг/л, от около 150 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг/л до около 350 нг/л, от около 200 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 250 мг/л или от около 210 нг/л до около 240 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее медианное значение C_{max} находится в диапазоне от около 80% до около 125% от около 230 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медиана C_{max} составляет около 230 нг/л.

[0440] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает медиану $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л. Например, разовая доза обеспечивает медиану $AUC_{0\text{-}inf}$ около 475 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, или около 5500 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, медиана $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до

около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 1250 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 1200 ч*нг/л, от около 1100 ч*нг/л до около 1200 ч*нг/л или от около 1150 ч*нг/л до около 1250 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медиана $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1180 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, медиана $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1180 нг*ч/л.

[0441] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает медиану T_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов. Например, разовая доза обеспечивает медиану T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч, около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, до около 5,0 ч. В некоторых вариантах осуществления, медиана Tmax составляет от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, медиана T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, медиана T_{max} составляет около 2 часов.

[0442] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина, вышеупомянутые фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0443] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное

расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[0444] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, при этом указанную композицию можно вводить различными способами. Например, в некоторых вариантах осуществления, композицию, содержащую дексмедетомидин (например, гидрохлорид дексмедетомидина) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально или буккально. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0445] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, указанный способ может дополнительно включать введение второй дозы дексмедетомидина через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов. Например, указанный период времени может составлять около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов или около 23 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторая доза составляет от около 10 мкг до около 180 мкг. Например, дополнительная доза может составлять около 10 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, примерно 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг, около 130 мкг, около 140 мкг, около 150 мкг, около 160 мкг, около 170 мкг или около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0446] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, указанную композицию стандартной дозы можно вводить пациенту натощак. В некоторых вариантах осуществления, стандартную дозу композиции вводят после еды.

[0447] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается в пределах от около 45 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается менее чем за 45 минут (например, за около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут). В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем. Например, у пациента может наблюдаться снижение балла больше или равно около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130%, около 135%, около 140%, около 145%, или около 150% от исходного уровня. Эффективность лечения также можно сравнить, сравнив балл PEC с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, балл PEC является на ≥30% ниже, чем у плацебо (например, в группе плацебо среднее изменение общего балла PEC от исходного уровня составляет -3, а в группе композиции, содержащей дексмедетомидин, -3,9). Например, по сравнению с плацебо балл PEC пациента может быть ниже или больше на около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130 %, около 135%, около 140%, около 145%, около 150%, около 155%, около 160%, около 165%, около 170%, около 175%, около 180%, около 185%, около 190%, около 195% или около 200%. В некоторых вариантах осуществления, у пациент отмечается среднее изменение балла PEC более чем на около -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

Например, через 2 часа у пациента может наблюдаться среднее изменение балла PEC более чем на около -4, около -5, около -6, около -7, около -8, около -9, около -10, около -11 или около -12. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) по существу сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -4, около -5 или около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, среднее изменение балла PEC составляет больше или равняется -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0448] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, при этом субъект получает лечение, не испытывая значительного седативного эффекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0449] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л. Например, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л,

около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 1000 нг/л, от около 100 нг/л до около 800 нг/л, от около 200 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 600 нг /л, от около 300 нг/л до около 500 нг/л, от около 350 нг/л до около 500 нг/л, от около 300 нг/л до около 450 нг/л, от около 400 нг/л до около 500 нг/л или от около 400 нг/л до около 450 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 440 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет около 440 нг/л.

[0450] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 10000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 7500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 6000 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг /л, от около 2000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 2500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 3000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л , от около 3500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л или от около 2500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около

125% от около 3800 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 3800 нг*ч/л.

[0451] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max}в пределах от около 80% до около 125% от около1 часа до около 8 часов. Например, разовая доза обеспечивает среднее значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max}находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0452] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л. Например, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 1000 нг/л, от около 100 нг/л до около 800 нг/л, от около 200 нг/л до около 600

нг/л, от около 300 нг/л до около 600 нг /л, от около 300 нг/л до около 500 нг/л, от около 350 нг/л до около 500 нг/л, от около 300 нг/л до около 450 нг/л, от около 400 нг/л до около 500 нг/л, от около 400 нг/л до около 450 нг/л, от около 350 нг/л до около 450 нг/л или от около 350 нг/л до около 400 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 380 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение C_{max} составляет около 380 нг/л.

[0453] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 10000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 7500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 6000 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг /л, от около 2000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 2500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 3000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л , от около 3500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л или от около 2500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2880 нг*ч/л. В некоторых

вариантах осуществления, среднее геометрическое значение AUC_{0-inf} составляет около 2880 нг*ч/л.

[0454] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max}в пределах от около 80% до около 125% от около1 часа до около 8 часов. Например, разовая доза обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, геометрическое среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0455] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает геометрическое медианное значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л. Например, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, медианное значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 1000

нг/л, от около 100 нг/л до около 800 нг/л, от около 200 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 500 нг/л, от около 350 нг/л до около 500 нг/л, от около 300 нг/л до около 450 нг/л, от около 400 нг/л до около 500 нг/л, от около 400 нг/л до около 450 нг/л, от около 450 нг/л до около 500 нг/л, от около 470 нг/л до около 490 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медианное значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 485 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медианное значение C_{max} составляет около 485 нг/л

[0456] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 10000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 7500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 6000 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг /л, от около 2000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 2500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 3000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л , от около 3500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л или от около 2500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2900 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 2900 нг*ч/л.

[0457] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает медианное значение T_{max}в пределах от около 80% до около 125% от около1 часа до около 8 часов. Например, разовая доза обеспечивает медианное значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max}находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0458] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина, вышеупомянутые фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0459] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей от около 120 до около 180 мкг дексмедетомидина (например, дексмедетомидина гидрохлорида) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает шизофренией, в некоторых вариантах осуществления пациент страдает биполярным расстройством (например, биполярное расстройство I типа), а в некоторых вариантах осуществления, пациент страдает как шизофренией, так и биполярным расстройством (например, биполярным расстройством I типа).

[0460] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около

120 до около 180 мкг дексмедетомидина, при этом указанную композицию можно вводить различными способами. Например, в некоторых вариантах осуществления, композицию, содержащую дексмедетомидин (например, гидрохлорид дексмедетомидина) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально или буккально. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0461] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 до около 180 мкг дексмедетомидина, указанный способ может дополнительно включать введение второй дозы дексмедетомидина через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов. Например, указанный период времени может составлять около 30 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов или около 23 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, вторая доза составляет от около 10 мкг до около 180 мкг. Например, дополнительная доза может составлять около 10 мкг, около 20 мкг, около 30 мкг, около 40 мкг, около 50 мкг, примерно 60 мкг, около 70 мкг, около 80 мкг, около 90 мкг, около 100 мкг, около 110 мкг, около 120 мкг, около 130 мкг, около 140 мкг, около 150 мкг, около 160 мкг, около 170 мкг или около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0462] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, указанную композицию стандартной дозы можно вводить пациенту натощак. В некоторых вариантах осуществления, стандартную дозу композиции вводят после еды.

[0463] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается в пределах от около 45 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, ажитация значимо снижается менее чем за 45 минут (например, за около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут). В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем. Например, у пациента может наблюдаться снижение балла больше или равно около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130%, около 135%, около 140%, около 145%, или около 150% от исходного уровня. Эффективность лечения также можно сравнить, сравнив балл PEC с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, балл PEC является на ≥30% ниже, чем у плацебо (например, в группе плацебо среднее изменение общего балла PEC от исходного уровня составляет -3, а в группе композиции, содержащей дексмедетомидин, -3,9). Например, по сравнению с плацебо балл PEC пациента может быть ниже или больше на около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130 %, около 135%, около 140%, около 145%, около 150%, около 155%, около 160%, около 165%, около 170%, около 175%, около 180%, около 185%, около 190%, около 195% или около 200%. В некоторых вариантах осуществления, у пациент отмечается среднее изменение балла PEC более чем на около -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции. Например, через 2 часа у пациента может наблюдаться среднее изменение балла PEC более чем на около -4, около -5, около -6, около -7, около -8, около -9, около -10, около -11 или около -12. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2

часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) по существу сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -4, около -5 или около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0464] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, при этом субъект получает лечение, не испытывая значительного седативного эффекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0465] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, при этом введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л. Например, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 1000 нг/л, от около 100 нг/л до около 800 нг/л, от около 200 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 500 нг/л, от около 350 нг/л до около 500 нг/л, от около 300 нг/л до около 450 нг/л, от около 400 нг/л до около 500 нг/л или от

около 400 нг/л до около 450 нг/л, от около 100 нг/л до около 500 нг/л, от около 150 нг/л до около 450 нг/л, от около 150 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг /л до около 350 нг/л, от около 200 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 250 мг/л или от около 210 нг/л до около 240 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от 200 нг/л до около 500 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

[0466] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 10000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 7500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 6000 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л,от около 2000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 2500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 3000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, или от около 1500 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около

,3500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л или от около 2500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 3800 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

[0467] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение композиции стандартной дозы, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max}в пределах от около 80% до около 125% от около1 часа до около 8 часов. Например, разовая доза обеспечивает среднее значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max}находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0468] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов лечения ажитации, включающих введение стандартной дозы композиции, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина, вышеупомянутые фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0469] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предлагаются способы лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, дексмедетомидина гидрохлорид), пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, при этом возраст пациента составляет по меньше мере 18 лет и при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней. Термин

«синдром отмены опиоидов» относится к множеству симптомов и жалоб, возникающих при резком прекращении или быстром снижении обычной дозы опиоидов. Физические проявления могут включать потливость, тошноту, зевоту, озноб, диарею, расширение зрачков, пилоэрекцию, тахикардию, повышение кровяного давления, гиперчувствительность к боли, спазмы желудка и спазмы мышц. Наблюдаемые психологические проявления синдрома отмены опиоидов могут включать ажитацию, дисфорию, беспокойство, раздражительность, тревожность и депрессию. В некоторых вариантах осуществления, симптом отмены опиоидов представляет собой ажитацию. Первые проявления часто начинаются в течение 6-24 часов после последнего употребления опиоидов. В некоторых вариантах осуществления, лечение или облегчение синдрома отмены опиоидов относится к лечению или уменьшению одного или большего количества из вышеупомянутых симптомов. Лечение или улучшение состояния можно измерить с помощью множества хорошо известных в данной области способов, включая, помимо прочего, Клиническую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткую шкалу для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop).

[0470] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения или облегчения ажитации, ассоциированной с симптомами отмены опиоидов. В некоторых вариантах осуществления лечение или улучшение состояния включает сокращение периода синдрома отмены опиоидов. Например, у пациента, получающего лечение в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, период синдрома отмены опиоидов может составлять около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13 или около 14 дней, при этом аналогичный пациент, который не получал лечение в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, будет проходить более длительное лечение синдрома отмены опиоидов.

[0471] В некоторых вариантах осуществления, указанную композицию вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, указанная композиция включает диапазон доз дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от около 30 мкг до около 200 мкг. Например, композиция содержит стандартную дозу около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, разовая

доза композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, эффективна в течение по меньшей мере около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, указанную композицию вводят два раза в день в течение 7 дней.

[0472] В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от синдрома отмены опиоидов, при этом опиоид представляет собой один или большее количество из следующих агенитов: фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина. В некоторых вариантах осуществления, опиоидом является фентанил. В некоторых вариантах осуществления, опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до отмены.

[0473] В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят сублингвально в форме пленки. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки. В некоторых вариантах осуществления, композицию вводят буккально в форме пленки. В некоторых вариантах осуществления, пациент получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0474] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли (например, дексмедетомидина гидрохлорида). В некоторых вариантах осуществления, доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

[0475] В некоторых вариантах осуществления, указанную композицию составляют для сублингвального или трансбуккального введения. В некоторых вариантах осуществления, указанную композицию составляют для сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель. В некоторых вариантах осуществления,

указанную композицию составляют для буккального введения в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0476] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию, содержащую от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина, вводят пациенту с ажитацией, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, при этом ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения указанной композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня. Например, ажитация значимо снижается через 30 минут, 45 минут, 1 час, 90 минут или около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем. Например, у пациента может наблюдаться снижение балла больше или равно около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130%, около 135%, около 140%, около 145%, или около 150% от исходного уровня. Эффективность лечения также можно сравнить, сравнив балл PEC с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, балл PEC является на ≥30% ниже, чем у плацебо (например, в группе плацебо среднее изменение общего балла PEC от исходного уровня составляет -3, а в группе композиции, содержащей дексмедетомидин, -3,9). Например, по сравнению с плацебо балл PEC пациента может быть ниже или больше на около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 105%, около 110%, около 115%, около 120%, около 125%, около 130 %, около 135%, около 140%, около 145%, около 150%, около 155%, около 160%, около 165%, около 170%, около 175%, около 180%, около 185%, около 190%, около 195% или около 200%. В некоторых вариантах осуществления, у пациент отмечается среднее изменение балла PEC более чем на около -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции. Например, через 2 часа у пациента может наблюдаться среднее изменение балла PEC более чем на около -4, около -5, около -6, около -7, около -8, около -9, около -10, около -11 или около -12. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC (например, более чем на около -4) сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения композиции. Например, если у пациента

наблюдается среднее изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем, например, -6 через 2 часа, то через 6 часов среднее изменение балла PEC у пациента будет около -6 или ниже (например, -7, -8 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, среднее изменение балла PEC составляет больше или равняется -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0477] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина, субъект получает лечение, не испытывая значительного седативного эффекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект получает лечение, не испытывая клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0478] Введение разовой дозы фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина обеспечивает среднее значение C_{max} в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л. Например, C_{max} составляет около 80 нг/л, около 100 нг/л, около 125 нг/л, около 150 нг/л, около 175 нг/л, около 200 нг/л, около 225 нг/л, около 250 нг/л, около 275 нг/л, около 300 нг/л, около 325 нг/л, около 350 нг/л, около 375 нг/л, около 400 нг/л, около 425 нг/л, около 450 нг/л, около 475 нг/л, около 500 нг/л, около 600 нг/л, около 625 нг/л, около 650 нг/л, около 675 нг/л, около 700 нг/л, около 725 нг/л, около 750 нг/л, около 775 нг/л, около 800 нг/л, около 825 нг/л, около 850 нг/л, около 875 нг/л, около 900 нг/л, около 925 нг/л, около 950 нг/л, около 975 нг/л или около 1000 нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет от около 100 нг/л до около 1000 нг/л, от около 100 нг/л до около 800 нг/л, от около 200 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 600 нг/л, от около 300 нг/л до около 500 нг/л, от около 350 нг/л до около 500 нг/л, от около 300 нг/л до около 450 нг/л, от около 400 нг/л до около 500 нг/л или от около 400 нг/л до около 450 нг/л, от около 100 нг/л до около 500 нг/л, от около 150 нг/л до около 450 нг/л, от около 150 нг/л до около 400 нг/л, от около 200 нг /л до около 350 нг/л, от около 200 нг/л до около 300 нг/л, от около 200 нг/л до около 250 мг/л или от около 210 нг/л до около 240 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от 200 нг/л до около 500 нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение C_{max} составляет от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

[0479] Введение разовой дозы фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина, обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л. Например, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 470 ч*нг/л, около 500 ч*нг/л, около 600 ч*нг/л, около 700 ч*нг/л, около 800 ч*нг/л, около 900 ч*нг/л, около 1000 ч*нг/л, около 1250 ч*нг/л, около 1500 ч*нг/л, около 1750 ч*нг/л, около 2000 ч*нг/л, около 2250 ч*нг/л, около 2500 ч*нг/л, около 2750 ч*нг/л, около 3000 ч*нг/л, около 3250 ч*нг/л, около 3500 ч*нг/л, около 3750 ч*нг/л, около 4000 ч*нг/л, около 4250 ч*нг/л, около 4500 ч*нг/л, около 4750 ч*нг/л, около 5000 ч*нг/л, около 5250 ч*нг/л, до около 5500 ч*нг/л, около 5750 ч*нг/л, около 6000 ч*нг/л, около 6250 ч*нг/л, до около 6500 ч*нг/л, около 6750 ч*нг/л, около 7000 ч*нг/л, около 7250 ч*нг/л, до около 7500 ч*нг/л, около 7750 ч*нг/л, около 8000 ч*нг/л, около 8250 ч*нг/л, до около 8500 ч*нг/л, около 8750 ч*нг/л, около 9000 ч*нг/л, около 9250 ч*нг/л, около 9500 ч*нг/л, около 9750 ч*нг/л, около 10000 ч*нг/л, около 10250 ч*нг/л, около 10500 ч*нг/л, около 10750 ч*нг/л, около 11000 ч*нг/л, около 11250 ч*нг/л, около 11500 ч*нг/л, до около 11875 ч*нг/л, включая все целые числа и диапазоны между ними. В некоторых вариантах осуществления, $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет от около 500 ч*нг/л до около 10000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 7500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 6000 ч*нг/л, от около 1500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 2000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л,от около 2000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 2500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 3000 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 5000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л, от около 500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2500 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около 1000 ч*нг/л до около 1500 ч*нг/л, или от около 1500 ч*нг/л до около 2000 ч*нг/л, от около ,3500 ч*нг/л до около 4000 ч*нг/л или от около 2500 ч*нг/л до около 3000 ч*нг/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 3800 нг*ч/л. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

[0480] Введение разовой дозы фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина, обеспечивает среднее значение T_{max} в

диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов. Например, разовая доза обеспечивает среднее значение T_{max} около 0,8 ч, около 0,9 ч, около 1 ч, около 1,25 ч, около 1,5 ч, около 1,75 ч, около 2,0 ч, около 2,25 ч, около 2,5 ч, около 2,75 ч, около 3,0 ч, около 3,25 ч. , около 3,5 ч, около 3,75 ч, около 4,0 ч, около 4,25 ч, около 4,5 ч, около 4,75 ч, около 5,0 ч, около 5,25 ч, около 5,5 ч, около 5,75 ч, около 6,0 ч, около 6,25 ч, около 6,5 ч, около 6,75 ч, около 7,0 ч, около 7,25 ч, около 7,5 ч, около 7,75 ч, около 8,0 ч, около 8,25 ч, около 8,5 ч, около 8,75 ч, около 9,0 ч, около 9,25 ч, около 9,5 ч , около 9,75 ч, до около 10 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет от около 1 ч до около 8 ч, от около 1 ч до около 6 ч, от около 1 ч до около 4 ч, от около 1 ч до около 3 ч, от около 1,5 ч до около 3 ч, от около 1,75 ч до около 2,5 ч, от около 1,75 ч до около 2,25 ч. В некоторых вариантах осуществления, T_{max}находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, T_{max} составляет около 2 часов.

[0481] В некоторых вариантах осуществления, вышеупомянутые фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0482] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы снижения ажитации до 1 (очень сильное улучшение) или 2 (сильное улучшение) в течение 2 часов после введения композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид дексмедетомидина), по результатам измерения по шкале Общего клинического впечатления об улучшении. В некоторых вариантах осуществления, ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации сохраняется более чем около 2 часов. Например, снижение ажитации сохраняется в течение около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 120 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 180 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет шизофрению. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет биполярное расстройство.

[0483] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы снижения ажитации до 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) в течение 2 часов после введения композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES). В некоторых вариантах осуществления, ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, ажитация снижается до 4 (нормальное поведение). В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации сохраняется более чем около 2 часов. Например, снижение ажитации сохраняется в течение около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 120 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 180 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет шизофрению. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет биполярное расстройство.

[0484] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предлагаются способы достижения ≥40% снижения ажитации в течение 2 часов после введения композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, что измерено по шкале PEC. В некоторых вариантах осуществления, ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации составляет ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥80%, ≥90% или ≥100%. В некоторых вариантах осуществления, снижение ажитации сохраняется более чем около 2 часов. Например, снижение ажитации сохраняется в течение около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 120 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит около 180 мкг дексмедетомидина. В некоторых вариантах

осуществления, пациент имеет шизофрению. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет биполярное расстройство.

[0485] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ достижения снижения балла PEC при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом снижение балла PEC составляет от около -8 до около -10, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, снижение балла PEC составляет около -8, около -9 или около -10.

[0486] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ достижения улучшения балла ACES при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшение балла ACES составляет от около 3 до около 4, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, балл ACES составляет около 4.

[0487] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ достижения улучшения балла CGI-I при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшение балла CGI-I составляет до около 1 (очень сильное улучшение) или до около 2 (сильное улучшение), и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг. В некоторых вариантах осуществления, дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг. В некоторых вариантах осуществления, указанный продолжительный период составляет около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 часа, около 22 часов, около 23 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления, балл CGI-I составляет около 1.

[0488] КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ:

[0489] Вариант осуществления 1. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение

дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, около 3800 нг*ч/л.

[0490] Вариант осуществления 2. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, от около 600 до около 12600 нг*ч/л.

[0491] Вариант осуществления 3. Способы лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, около 1800 нг*ч/л.

[0492] Вариант осуществления 4. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T0 до T∞, от около 590 до около 8750 нг*ч/л.

[0493] Вариант осуществления 5. Способ по вариантам осуществления 1-4, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией.

[0494] Вариант осуществления 6. Способ по вариантам осуществления 1-4, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.

[0495] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально или буккально.

[0496] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально.

[0497] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0498] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

[0499] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально.

[0500] Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0501] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально.

[0502] Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 13, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально в форме внутримышечной инъекции.

[0503] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0504] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы.

[0505] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0506] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0507] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 14, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 140 до 190 мкг.

[0508] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 15, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 900 до 1200 мкг.

[0509] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации лечатся также без индукции клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0510] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0511] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется значимым относительным изменением балльной оценки по шкале PEC непосредственно до и через 60 минут после введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0512] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть пунктов.

[0513] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 23, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов.

[0514] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 24 или 25, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0515] Вариант осуществления 27. Способ о варианту осуществления 23, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере около 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0516] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 400 нг/л.

[0517] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, отличающийся тем, что медианное значение Tmax в плазме составляет около 2,0 часов.

[0518] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 400 нг/л, а медианное значение Tmax в плазме составляет около 2,0 часов.

[0519] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 28-30, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально.

[0520] Вариант осуществления 32. Способ любому из вариантов осуществления 28-30, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

[0521] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 100 до около 1100 нг/л.

[0522] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 200 до около 800 нг/л.

[0523] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 3000 до около 5000 нг/л.

[0524] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 33-35, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов.

[0525] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 33 - 35, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 4 часов.

[0526] Вариант осуществления 38. Способ по любому из вариантов осуществления 33-35, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 5 до около 15 минут.

[0527] Вариант осуществления 39. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 300 нг/л до около 500 нг/л (например, около 400 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 2300 нг*ч/л до около 3600 нг*ч/л (например, около 2900 нг*ч/л).

[0528] Вариант осуществления 40. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0529] Вариант осуществления 41. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 150 нг/л до около 300 нг/л (например, около 220 нг/л) и AUC от T0 до T∞ составляет от около 1100 нг*ч/л до около 1800 нг*ч/л (например, около 1420 нг*ч/л).

[0530] Вариант осуществления 42. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T0 до T∞ от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

[0531] Вариант осуществления 43. Способ по вариантам осуществления 39-42, отличающийся тем, что патологическое состояние представляет собой ажитацию или признаки ажитации.

[0532] Вариант осуществления 44. Способ по вариантам осуществления 39-43, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией или биполярным расстройством.

[0533] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 39-44, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально или буккально).

[0534] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0535] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 46, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки.

[0536] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 45, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально.

[0537] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 48, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0538] Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 49, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки.

[0539] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 39-50, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы.

[0540] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 39-51, отличающийся тем, что субъект лечится также без индукции клинически значимого седативного эффекта.

[0541] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 39-52, отличающийся тем, что субъект лечится также без индукции клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0542] Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 43 - 53, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0543] Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 43 - 54, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется по относительным баллам PEC непосредственно до и через 60 минут после введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0544] Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть пунктов.

[0545] Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов.

[0546] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56 или 57, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0547] Вариант осуществления 59. Способ о варианту осуществления 55, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере около 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0548] Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 39-59, отличающийся тем, что медианное значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

[0549] Вариант осуществления 61. Способ по любому из вариантов осуществления 39-59, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 1 до около 8 часов.

[0550] Вариант осуществления 62. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

[0551] Вариант осуществления 63. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

[0552] Вариант осуществления 64. Способ смягчения или предотвращения возникновения нового приступа ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством в течение около 24 часов после предшествующего приступа ажитации, включающий введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли однократно сразу после указанного предшествующего приступа ажитации.

[0553] Вариант осуществления 65. Способ смягчения или предотвращения возникновения нового приступа ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством в течение около 24 часов после предшествующего приступа ажитации, включающий введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли однократно сразу после указанного предшествующего приступа ажитации.

[0554] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 62 или 63, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией.

[0555] Вариант осуществления 67. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 30 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом между дозами по меньшей мере 2 часа.

[0556] Вариант осуществления 68. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 60 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до шести раз в день с интервалом между дозами по меньшей мере 2 часа.

[0557] Вариант осуществления 69. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего деменцией, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 90 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день с интервалом между дозами по меньшей мере 2 часа.

[0558] Вариант осуществления 70. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 20 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут.

[0559] Вариант осуществления 71. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека с делирием, госпитализированного в отделение интенсивной терапии, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение через слизистую оболочку полости рта около 60 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от одного до четырех раз в день в течение 6 часов после первой дозы с интервалом между дозами по меньшей мере 30 минут

[0560] Вариант осуществления 72. Способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов путем введения нуждающемуся в этом субъекту-человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дексмедетомидина два раза в день в течение периода отмены, при этом период отмены составляет до 14 дней.

[0561] Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что дексмедетомидин вводят в диапазоне доз от 30 мкг до около 200 мкг.

[0562] Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, отличающийся тем, что дексмедетомидин вводят в разовой дозе около 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг. Вариант осуществления 75. Способ по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что период отмены составляет до: 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней или 3 дней.

[0563] Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

[0564] Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены.

[0565] Вариант осуществления 78. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение оромукозальной пленки, содержащей около 120 мкг или около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

[0566] Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 78, отличающийся тем, что субъекту ранее вводили жидкий состав дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли парентеральным путем (путем внутривенной, внутримышечной, подкожной инъекции или внутривенной инфузии).

[0567] Вариант осуществления 80. Способ по любому из вариантов осуществления 78 и 79, отличающийся тем, что введение через слизистую оболочку рта осуществляют в течение 3-5 после предыдущего введения жидкого состава дексмедетомидина парентеральным путем.

[0568] Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 78, отличающийся тем, что парентеральное введение осуществляют в течение 3-5 часов после предыдущего введения пленки для слизистой оболочки рта.

[0569] Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 79, отличающийся тем, что жидкий состав предварительно заполняется в одноразовые шприцы для самостоятельного введения пациентами с помощью автоинъектора.

[0570] Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 78, отличающийся тем, что субъект в настоящее время проходит сопутствующее лечение антипсихотическим агентом.

[0571] Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, отличающийся тем, что антипсихотический агент средство выбирают, помимо прочего, из арипипразола, бенперидола, флупентиксола, амисульприда, хлорпромазина, азенапина, рисперидона, зипразидона, луразидона, клозапина, карипразина, оланзапина

и кветиапина.В предпочтительном варианте осуществления, антипсихотический агент представляет собой арипипразол.

[0572] Вариант осуществления 85. Способ по варианту осуществления 72, отличающийся тем, что улучшение состояния субъекта оценивают после лечения с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop) (например, в течение 10-дневного периода).

[0573] Вариант осуществления 86. Способ о варианту осуществления 70 или 71, отличающийся тем, что изменения тяжести делирия измеряют с помощью шкалы DRS-R-98.

[0574] Вариант осуществления 87. Способ о варианту осуществления 70 или 71, отличающийся тем, что изменения ажитации контролируют с помощью шкалы RASS.

[0575] Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 62, 63, 64, 65, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально), перорально, интраназально или парентерально.

[0576] Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 67, 68, 69, 70, 71 и 72, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально, буккально) в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0577] Вариант осуществления 90. Способ по варианту осуществления 89, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0578] Вариант осуществления 91. Способ по варианту осуществления 90, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

[0579] Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 89, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0580] Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 92, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки.

[0581] Вариант осуществления 94. Способ по вариантах осуществления 62-65, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально в форме внутривенной или внутримышечной инъекции или внутривенной инфузии.

[0582] Вариант осуществления 95. Способ по вариантах осуществления 62-65, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем внутримышечной инъекции.

[0583] Вариант осуществления 96. Способ по вариантах осуществления 62-65, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

[0584] Вариант осуществления 97. Способ по пп. 62-65, 67, 68, 69, 70, 71 и 72, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации лечатся также без индукции клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0585] Вариант осуществления 98. Способ по п. 62 или п. 64, отличающийся тем, что разовая доза, составляющая около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, является эффективной в течение по меньшей мере около 24 часов.

[0586] Вариант осуществления 99. Способ по любому из вариантов осуществления 62 - 65, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется значимым относительным изменением балльной оценки по шкале РЕС непосредственно до и через 60 минут после введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0587] Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 99, отличающийся тем, что относительные баллы РЕС отличаются по меньшей мере на шесть пунктов или на восемь пунктов.

[0588] Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 99 или по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0589] Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 99 или по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере около 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0590] Вариант осуществления 103. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(i) дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль;

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

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

[0591] Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 103, отличающийся тем, что (ii) включает водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой и два водорастворимых полимера с высокой молекулярной массой.

[0592] Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон, и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60000 дальтон.

[0593] Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 104, отличающийся тем, что 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 370000 дальтон.

[0594] Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 103-106, отличающийся тем, что каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0595] Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 103-106, отличающийся тем, что пленка также содержит полиэтиленоксид.

[0596] Вариант осуществления 109. Способ по варианту осуществления 108, отличающийся тем, что полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600000 дальтон.

[0597] Вариант осуществления 110. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(i) дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль;

(ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон;

(iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140000 дальтон;

(iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370000 дальтон; а также

(v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600000 дальтон.

[0598] Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 110, отличающийся тем, что компоненты пленки, за исключением дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную подложку пленки, а

дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности указанной подложки пленки.

[0599] Вариант осуществления 112. Способ по варианту осуществления 111, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки пленки в составе композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон и высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140 000 дальтон.

[0600] Вариант осуществления 113. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0601] Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 113, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0602] Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 113 или по варианту осуществления 114, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

[0603] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 113-115, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0604] Вариант осуществления 117. Способ по любому из вариантов осуществления 113-116, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

[0605] Вариант осуществления 118. Способ по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0606] Вариант осуществления 119. Способ по варианту осуществления 117, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0607] Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов осуществления 113-119, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

[0608] Вариант осуществления 121. Способ по варианту осуществления 120, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0609] Вариант осуществления 122. Способ по варианту осуществления 120 или по варианту осуществления 121, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

[0610] Вариант осуществления 123. Способ по любому из вариантов осуществления 113-122, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0611] Вариант осуществления 124. Способ по любому из вариантов осуществления 113–122, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0612] Вариант осуществления 125. Способ по любому из вариантов осуществления 113-124, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0613] Вариант осуществления 126. Способ по варианту осуществления 125, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0614] Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 125 или по варианту осуществления 126, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0615] Вариант осуществления 128. Способ по варианту осуществления 127, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0616] Вариант осуществления 129. Способ по любому из вариантов осуществления 125-128, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0617] Вариант осуществления 130. Способ по варианту осуществления 129, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0618] Вариант осуществления 131. Способ по любому из вариантов осуществления 125-130, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0619] Вариант осуществления 132. Способ по варианту осуществления 131, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0620] Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 131, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0621] Вариант осуществления 134. Способ по любому из вариантов осуществления 125-133, отличающийся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0622] Вариант осуществления 135. Способ по любому из вариантов осуществления 125-134, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

[0623] Вариант осуществления 136. Способ по любому из вариантов осуществления 113-135, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0624] Вариант осуществления 137. Способ по любому из вариантов осуществления 113-136, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0625] Вариант осуществления 138. Способ по любому из вариантов осуществления 113-137, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

[0626] Вариант осуществления 139. Способ по варианту осуществления 138, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 238 нг/л.

[0627] Вариант осуществления 140. Способ по варианту осуществления 138, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 238 нг/л

[0628] Вариант осуществления 141. Способ по любому из вариантов осуществления 113-140, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 нг/л до около 4400 нг/л.

[0629] Вариант осуществления 142. Способ по варианту осуществления 141, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1810 нг*ч/л.

[0630] Вариант осуществления 143. Способ по варианту осуществления 141, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1810 нг*ч/л.

[0631] Вариант осуществления 144. Способ по любому из вариантов осуществления 113-143, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

[0632] Вариант осуществления 145. Способ по варианту осуществления 144, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0633] Вариант осуществления 146. Способ по варианту осуществления 144, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0634] Вариант осуществления 147. Способ по любому из вариантов осуществления 113-146, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

[0635] Вариант осуществления 148. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 220 нг/л.

[0636] Вариант осуществления 149. Способ по варианту осуществления 147, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет около 220 нг/л

[0637] Вариант осуществления 150. Способ по любому из вариантов осуществления 113-149, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 нг/л до около 4400 нг/л.

[0638] Вариант осуществления 151. Способ по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1410 нг*ч/л.

[0639] Вариант осуществления 152. Способ по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1410 нг*ч/л.

[0640] Вариант осуществления 153. Способ по любому из вариантов осуществления 113-152, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

[0641] Вариант осуществления 154. Способ по варианту осуществления 153, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0642] Вариант осуществления 155. Способ по варианту осуществления 153, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0643] Вариант осуществления 156. Способ по любому из вариантов осуществления 113-155, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

[0644] Вариант осуществления 157. Способ по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л.

[0645] Вариант осуществления 158. Способ по варианту осуществления 156, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} составляет около 230 нг/л.

[0646] Вариант осуществления 159. Способ по любому из вариантов осуществления 113-158, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 нг/л до около 4400 нг/л.

[0647] Вариант осуществления 160. Способ по варианту осуществления 159, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1180 нг*ч/л.

[0648] Вариант осуществления 161. Способ по варианту осуществления 141, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1810 нг*ч/л.

[0649] Вариант осуществления 162. Способ по любому из вариантов осуществления 113-161, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

[0650] Вариант осуществления 163. Способ по варианту осуществления 162, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0651] Вариант осуществления 164. Способ по варианту осуществления 162, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0652] Вариант осуществления 165. Способ по любому из вариантов осуществления 138-164, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0653] Вариант осуществления 166. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0654] Вариант осуществления 167. Способ по варианту осуществления 166, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0655] Вариант осуществления 168. Способ по варианту осуществления 166 или по варианту осуществления 167, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

[0656] Вариант осуществления 169. Способ по любому из вариантов осуществления 166-168, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0657] Вариант осуществления 170. Способ по любому из вариантов осуществления 166-169, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

[0658] Вариант осуществления 171. Способ по варианту осуществления 170, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0659] Вариант осуществления 172. Способ по варианту осуществления 170, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0660] Вариант осуществления 173. Способ по любому из вариантов осуществления 166-172, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

[0661] Вариант осуществления 174. Способ по варианту осуществления 173, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0662] Вариант осуществления 175. Способ по варианту осуществления 8 или по варианту осуществления 174, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

[0663] Вариант осуществления 176. Способ по любому из вариантов осуществления 166-175, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0664] Вариант осуществления 177. Способ по любому из вариантов осуществления 166–175, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0665] Вариант осуществления 178. Способ по любому из вариантов осуществления 166-177, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0666] Вариант осуществления 179. Способ по варианту осуществления 178, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0667] Вариант осуществления 180. Способ по варианту осуществления 178 или по варианту осуществления 179, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0668] Вариант осуществления 181. Способ по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0669] Вариант осуществления 182. Способ по любому из вариантов осуществления 178-181, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0670] Вариант осуществления 183. Способ по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0671] Вариант осуществления 184. Способ по любому из вариантов осуществления 178-183, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0672] Вариант осуществления 185. Способ по варианту осуществления 184, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0673] Вариант осуществления 186. Способ по варианту осуществления 184, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0674] Вариант осуществления 187. Способ по любому из вариантов осуществления 178-186, отличающийся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0675] Вариант осуществления 188. Способ по любому из вариантов осуществления 178-187, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0676] Вариант осуществления 189. Способ по любому из вариантов осуществления 166-188, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0677] Вариант осуществления 190. Способ по любому из вариантов осуществления 166-189, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0678] Вариант осуществления 191. Способ по любому из вариантов осуществления 166-190, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0679] Вариант осуществления 192. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 440 нг/л

[0680] Вариант осуществления 193. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 440 нг/л

[0681] Вариант осуществления 194. Способ по любому из вариантов осуществления 166-193, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0682] Вариант осуществления 195. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 3800 нг*ч/л.

[0683] Вариант осуществления 196. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 3800 нг*ч/л.

[0684] Вариант осуществления 197. Способ по любому из вариантов осуществления 166-196, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0685] Вариант осуществления 198. Способ по варианту осуществления 197, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0686] Вариант осуществления 199. Способ по варианту осуществления 197, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0687] Вариант осуществления 200. Способ по любому из вариантов осуществления 166-199, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое

среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0688] Вариант осуществления 201. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 380 нг/л.

[0689] Вариант осуществления 202. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет около 380 нг/л.

[0690] Вариант осуществления 203. Способ по любому из вариантов осуществления 166-202, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение AUC_{0-inf} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0691] Вариант осуществления 204. Способ по варианту осуществления 203, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение AUC_{0-inf} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2880 нг*ч/л.

[0692] Вариант осуществления 205. Способ по варианту осуществления 203, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение AUC_{0-inf} составляет около 2880 нг*ч/л.

[0693] Вариант осуществления 206. Способ по любому из вариантов осуществления 166-205, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0694] Вариант осуществления 207. Способ по варианту осуществления 206, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0695] Вариант осуществления 208. Способ по варианту осуществления 206, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0696] Вариант осуществления 209. Способ по любому из вариантов осуществления 166-208, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 800 нг/л.

[0697] Вариант осуществления 210. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 485 нг/л.

[0698] Вариант осуществления 211. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} составляет около 485 нг/л.

[0699] Вариант осуществления 212. Способ по любому из вариантов осуществления 166-211, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0700] Вариант осуществления 213. Способ по варианту осуществления 212, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2900 нг*ч/л.

[0701] Вариант осуществления 214. Способ по варианту осуществления 194, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 2900 нг*ч/л.

[0702] Вариант осуществления 215. Способ по любому из вариантов осуществления 166-214, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0703] Вариант осуществления 216. Способ по варианту осуществления 215, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0704] Вариант осуществления 217. Способ по варианту осуществления 215, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0705] Вариант осуществления 218. Способ по любому из вариантов осуществления 191-217, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0706] Вариант осуществления 219. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0707] Вариант осуществления 220. Способ по варианту осуществления 219, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0708] Вариант осуществления 221. Способ по варианту осуществления 219 или по варианту осуществления 220, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

[0709] Вариант осуществления 222. Способ по любому из вариантов осуществления 219-221, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0710] Вариант осуществления 223. Способ по любому из вариантов осуществления 219-222, отличающийся тем, что стандартная доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг.

[0711] Вариант осуществления 224. Способ по любому из вариантов осуществления 219-222, отличающийся тем, что стандартная доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

[0712] Вариант осуществления 225. Способ по любому из вариантов осуществления 219-224, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

[0713] Вариант осуществления 226. Способ по варианту осуществления 225, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0714] Вариант осуществления 227. Способ по варианту осуществления 225, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0715] Вариант осуществления 228. Способ по любому из вариантов осуществления 219-227, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

[0716] Вариант осуществления 229. Способ по варианту осуществления 228, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0717] Вариант осуществления 230. Способ по варианту осуществления 228 или по варианту осуществления 229, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

[0718] Вариант осуществления 231. Способ по любому из вариантов осуществления 219-230, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0719] Вариант осуществления 232. Способ по варианту осуществления 231, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0720] Вариант осуществления 233. Способ по варианту осуществления 231 или по варианту осуществления 232, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0721] 234. Способ по варианту осуществления 233, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0722] Вариант осуществления 235. Способ по любому из вариантов осуществления 231-234, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0723] Вариант осуществления 236. Способ по варианту осуществления 235, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0724] Вариант осуществления 237. Способ по любому из вариантов осуществления 231-236, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения дексмедетомидина.

[0725] Вариант осуществления 238. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0726] Вариант осуществления 239. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0727] Вариант осуществления 240. Способ по любому из вариантов осуществления 231-239, отличающийся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0728] Вариант осуществления 241. Способ по любому из вариантов осуществления 231-240, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0729] Вариант осуществления 242. Способ по любому из вариантов осуществления 219-241, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0730] Вариант осуществления 243. Способ по любому из вариантов осуществления 219-242, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0731] Вариант осуществления 244. Способ по любому из вариантов осуществления 219-243, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднюю

пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0732] Вариант осуществления 245. Способ по варианту осуществления 244, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 200 нг/л до около 500 нг/л.

[0733] Вариант осуществления 246. Способ по варианту осуществления 244, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

[0734] Вариант осуществления 247. Способ по любому из вариантов осуществления 219-246, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднюю площадь под кривой $(AUC)_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0735] Вариант осуществления 248. Способ по варианту осуществления 247, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000 нг*ч/л.

[0736] Вариант осуществления 249. Способ по варианту осуществления 247, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

[0737] Вариант осуществления 250. Способ по любому из вариантов осуществления 219-249, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0738] Вариант осуществления 251. Способ по варианту осуществления 250, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около часов.

[0739] Вариант осуществления 252. Способ по варианту осуществления 250, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0740] Вариант осуществления 253. Способ по любому из вариантов осуществления 244-252, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0741] Вариант осуществления 254. Способ по любому из вариантов осуществления 219-253, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0742] Вариант осуществления 255. Способ по любому из вариантов осуществления 219–253, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0743] Вариант осуществления 256. Способ лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, при этом возраст пациента составляет по меньше мере 18 лет и при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней.

[0744] Вариант осуществления 257. Способ по варианту осуществления 256, отличающийся тем, что лечение включает сокращение периода синдрома отмены опиоидов.

[0745] Вариант осуществления 258. Способ по варианту осуществления 256 или по варианту осуществления 257, отличающийся тем, что лечение или улучшение состояния измеряют с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS) и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop).

[0746] Вариант осуществления 259. Способ по любому из вариантов осуществления 256-258, отличающийся тем, что указанную композицию вводят два раза в день.

[0747] Вариант осуществления 260. Способ по любому из вариантов осуществления 256-259, отличающийся тем, что указанная композиция включает диапазон доз дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от около 30 мкг до около 200 мкг.

[0748] Вариант осуществления 261. Способ по любому из вариантов осуществления 256-260, отличающийся тем, что указанная композиция содержит стандартную дозу

около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0749] Вариант осуществления 262. Способ по любому из вариантов осуществления 256-261, отличающийся тем, что период синдрома отмены составляет до: 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней или 3 дней.

[0750] Вариант осуществления 263. Способ по любому из вариантов осуществления 256-262, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

[0751] Вариант осуществления 264. Способ по варианту осуществления 263, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, включающей фентанил.

[0752] Вариант осуществления 265. Способ по любому из вариантов осуществления 256-262, отличающийся тем, что опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены.

[0753] Вариант осуществления 266. Способ по любому из вариантов осуществления 256-265, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.

[0754] Вариант осуществления 267. Способ по любому из вариантов осуществления 256-266, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0755] Вариант осуществления 268. Способ по варианту осуществления 267, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме пленки.

[0756] Вариант осуществления 269. Способ по любому из вариантов осуществления 256-266, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0757] Вариант осуществления 270. Способ по варианту осуществления 269, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки.

[0758] Вариант осуществления 271. Способ по любому из вариантов осуществления 256-270, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не индуцирующее при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0759] Вариант осуществления 272. Способ по любому из вариантов осуществления 256–271, отличающийся тем, что разовая доза композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, является эффективной в течение по меньшей мере около 24 часов.

[0760] Вариант осуществления 273. Способ по любому из вариантов осуществления 256-272, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0761] Вариант осуществления 274. Способ по любому из вариантов осуществления 256-273, отличающийся тем, что симптомом отмены опиоидов является ажитация.

[0762] Вариант осуществления 275. Способ по любому из вариантов осуществления 256-274, отличающийся тем, что указанную композицию вводят два раза в день в течение 7 дней.

[0763] Вариант осуществления 276. Фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

[0764] Вариант осуществления 277. Композиция по варианту осуществления 276, отличающаяся тем, что дексмедетомидин присутствует в виде гидрохлорида дексмедетомидина.

[0765] Вариант осуществления 278. Композиция по варианту осуществления 276 или по варианту осуществления 277, отличающаяся тем, что доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг.

[0766] Вариант осуществления 279. Композиция по любому из вариантов осуществления 276-278, отличающаяся тем, что доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

[0767] Вариант осуществления 280. Композиция по любому из вариантов осуществления276-279, отличающаяся тем, что указанная композиция составлена для сублингвального или буккального введения.

[0768] Вариант осуществления 281. Композиция по варианту осуществления 280,отличающаяся тем, что указанная композиция составлена для сублингвального введения в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0769] Вариант осуществления 282. Композиция по варианту осуществления 280,отличающаяся тем, что указанная композиция составлена для буккального введения в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0770] Вариант осуществления 283. Композиция по любому из вариантов осуществления 276-282, отличающаяся тем, что при введении пациенту с ажитацией, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения указанной композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0771] Вариант осуществления 284. Композиция по варианту осуществления 283, отличающаяся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0772] Вариант осуществления 285. Композиция по варианту осуществления 283 или по варианту осуществления 284, отличающаяся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0773] Вариант осуществления 286. Композиция по варианту осуществления 285, отличающаяся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0774] Вариант осуществления 287. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-286, отличающаяся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0775] Вариант осуществления 288. Композиция по варианту осуществления 287, отличающаяся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0776] Вариант осуществления 289. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-288, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0777] Вариант осуществления 290. Композиция по варианту осуществления 289, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0778] Вариант осуществления 291. Композиция по варианту осуществления 289, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0779] Вариант осуществления 292. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-291, отличающаяся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0780] Вариант осуществления 293. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-292, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

[0781] Вариант осуществления 294. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-293, отличающаяся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0782] Вариант осуществления 295. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-294, отличающаяся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0783] Вариант осуществления 296. Композиция по любому из вариантов осуществления 276-295, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее значение Cmax в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

[0784] Вариант осуществления 297. Композиция по варианту осуществления 296, отличающаяся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет от около 200 нг/л до около 400 нг/л.

[0785] Вариант осуществления 298. Композиция по варианту осуществления 296, отличающаяся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

[0786] Вариант осуществления 299. Композиция по любому из вариантов осуществления 276-298, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

[0787] Вариант осуществления 300. Композиция по варианту осуществления 299, отличающаяся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000 нг*ч/л.

[0788] Вариант осуществления 301. Композиция по варианту осуществления 299, отличающаяся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

[0789] Вариант осуществления 302. Композиция по любому из вариантов осуществления 276-301, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0790] Вариант осуществления 303. Композиция по варианту осуществления 302, отличающаяся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около часов.

[0791] Вариант осуществления 304. Композиция по варианту осуществления 302, отличающаяся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0792] Вариант осуществления 305. Композиция по любому из вариантов осуществления 296-304, отличающаяся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0793] Вариант осуществления 306. Композиция по любому из вариантов осуществления 283-305, отличающаяся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0794] Вариант осуществления 307. Композиция по любому из вариантов осуществления 283–305, отличающаяся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0795] Вариант осуществления 308. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная доза обеспечивает один или большее количество из следующих фармакокинетических параметров:

[0796] (1) среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л; и/или

[0797] (2) среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л; и/или

[0798] (3) среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

[0799] Вариант осуществления 309. Способ по варианту осуществления 308, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0800] Вариант осуществления 310. Способ по варианту осуществления 308 или по варианту осуществления 309, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

[0801] Вариант осуществления 311. Способ по любому из вариантов осуществления 308-310, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0802] Вариант осуществления 312. Способ по любому из вариантов осуществления 308-311, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

[0803] Вариант осуществления 313. Способ по варианту осуществления 312, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0804] Вариант осуществления 314. Способ по варианту осуществления 312, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0805] Вариант осуществления 315. Способ по любому из вариантов осуществления 308-314, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

[0806] Вариант осуществления 316. Способ по варианту осуществления 315, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0807] Вариант осуществления 317. Способ по варианту осуществления 315 или по варианту осуществления 316, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

[0808] Вариант осуществления 318. Способ по любому из вариантов осуществления 308-317, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0809] Вариант осуществления 319. Способ по любому из вариантов осуществления 308–317, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0810] Вариант осуществления 320. Способ по любому из вариантов осуществления 308-319, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента

возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0811] Вариант осуществления 321. Способ по варианту осуществления 320, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0812] Вариант осуществления 322. Способ по варианту осуществления 320 или по варианту осуществления 321, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0813] Вариант осуществления 323. Способ по варианту осуществления 322, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0814] Вариант осуществления 324. Способ по любому из вариантов осуществления 320-323, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0815] Вариант осуществления 325. Способ по варианту осуществления 324, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0816] Вариант осуществления 326. Способ по любому из вариантов осуществления 320-325, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0817] Вариант осуществления 327. Способ по варианту осуществления 326, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0818] Вариант осуществления 328. Способ по варианту осуществления 326, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0819] Вариант осуществления 329. Способ по любому из вариантов осуществления 320-328, отличающийся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0820] Вариант осуществления 330. Способ по любому из вариантов осуществления 320-329, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

[0821] Вариант осуществления 331. Способ по любому из вариантов осуществления 308-330, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0822] Вариант осуществления 332. Способ по любому из вариантов осуществления 308-331, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0823] Вариант осуществления 333. Способ по любому из вариантов осуществления 308-332, отличающийся тем, что присутствуют два или большее количество фармакокинетических параметров.

[0824] Вариант осуществления 334. Способ по любому из вариантов осуществления 308-333, отличающийся тем, что присутствуют все три фармакокинетических параметра.

[0825] Вариант осуществления 335. Способ по любому из вариантов осуществления 308-334, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 238 нг/л.

[0826] Вариант осуществления 336. Способ по варианту осуществления 335, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 238 нг/л

[0827] Вариант осуществления 337. Способ по любому из вариантов осуществления 308-336, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1810 нг*ч/л.

[0828] Вариант осуществления 338. Способ по варианту осуществления 337, отличающийся тем, что среднее значение составляет около 1810 нг*ч/л.

[0829] Вариант осуществления 339. Способ по любому из вариантов осуществления 308-338, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0830] Вариант осуществления 340. Способ по варианту осуществления 339, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0831] Вариант осуществления 341. Способ по любому из вариантов осуществления 308-340, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0832] Вариант осуществления 342. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная доза обеспечивает один или большее количество из следующих фармакокинетических параметров:

[0833] (1) среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л; и/или

[0834] (2) среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л; и/или

[0835] (3) среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

[0836] Вариант осуществления 343. Способ по варианту осуществления 342, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0837] Вариант осуществления 344. Способ по варианту осуществления 342 или по варианту осуществления 343, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

[0838] Вариант осуществления 345. Способ по любому из вариантов осуществления 342-344, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0839] Вариант осуществления 346. Способ по любому из вариантов осуществления 342-345, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

[0840] Вариант осуществления 347. Способ по варианту осуществления 346, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

[0841] Вариант осуществления 348. Способ по варианту осуществления 346, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

[0842] Вариант осуществления 349. Способ по любому из вариантов осуществления 342-348, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

[0843] Вариант осуществления 350. Способ по варианту осуществления 349, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

[0844] Вариант осуществления 351. Способ по варианту осуществления 349 или по варианту осуществления 350, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

[0845] Вариант осуществления 352. Способ по любому из вариантов осуществления 342-351, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии «после еды».

[0846] Вариант осуществления 353. Способ по любому из вариантов осуществления 342–351, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

[0847] Вариант осуществления 354. Способ по любому из вариантов осуществления 342-353, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента

возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

[0848] Вариант осуществления 355. Способ по варианту осуществления 354, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0849] Вариант осуществления 356. Способ по варианту осуществления 354 или по варианту осуществления 355, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

[0850] Вариант осуществления 357. Способ по варианту осуществления 356, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

[0851] Вариант осуществления 358. Способ по любому из вариантов осуществления 354-357, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

[0852] Вариант осуществления 359. Способ по варианту осуществления 358, отличающийся тем, что балл PEC является на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

[0853] Вариант осуществления 360. Способ по любому из вариантов осуществления 354-359, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0854] Вариант осуществления 361. Способ по варианту осуществления 360, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0855] Вариант осуществления 362. Способ по варианту осуществления 360, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

[0856] Вариант осуществления 363. Способ по любому из вариантов осуществления 354-362, отличающийся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

[0857] Вариант осуществления 364. Способ по любому из вариантов осуществления 354-363, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

[0858] Вариант осуществления 365. Способ по любому из вариантов осуществления 342-364, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

[0859] Вариант осуществления 366. Способ по любому из вариантов осуществления 342-365, отличающийся тем, что субъект лечится, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

[0860] Вариант осуществления 367. Способ по любому из вариантов осуществления 342-366, отличающийся тем, что присутствуют два или большее количество фармакокинетических параметров.

[0861] Вариант осуществления 368. Способ по любому из вариантов осуществления 342-367, отличающийся тем, что присутствуют все три фармакокинетических параметра.

[0862] Вариант осуществления 369. Способ по любому из вариантов осуществления 342-368, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 440 нг/л.

[0863] Вариант осуществления 370. Способ по варианту осуществления 369, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 440 нг/л

[0864] Вариант осуществления 371. Способ по любому из вариантов осуществления 342-370, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 3800 нг*ч/л.

[0865] Вариант осуществления 372. Способ по варианту осуществления 371, отличающийся тем, что среднее значение составляет около 3800 нг*ч/л.

[0866] Вариант осуществления 373. Способ по любому из вариантов осуществления 342-372, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 2 часов.

[0867] Вариант осуществления 374. Способ по варианту осуществления 373, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

[0868] Вариант осуществления 375. Способ по любому из вариантов осуществления 342-374, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

[0869] Вариант осуществления 376. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ажитация снижается до 1 (очень сильное улучшение) или 2 (сильное улучшение) в течение 2 часов после введения композиции, по результатам измерения по шкале Общего клинического впечатления об улучшении.

[0870] Вариант осуществления 377. Способ по варианту осуществления 376, отличающийся тем, что ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0871] Вариант осуществления 378. Способ по варианту осуществления 377, отличающийся тем, что ажитация снижается в пределах около 30 минут.

[0872] Вариант осуществления 379. Способ по любому из вариантов осуществления 376-378, отличающийся тем, что ажитация снижается до 1 (очень сильное улучшение).

[0873] Вариант осуществления 380. Способ по любому из вариантов осуществления 376-379, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

[0874] Вариант осуществления 381. Способ по любому из вариантов осуществления 376-380, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

[0875] Вариант осуществления 382. Способ по любому из вариантов осуществления 376-381, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

[0876] Вариант осуществления 383. Способ по любому из вариантов осуществления 376-382, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

[0877] Вариант осуществления 384. Способ по любому из вариантов осуществления 376-383, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

[0878] Вариант осуществления 385. Способ по любому из вариантов осуществления 376-383, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

[0879] Вариант осуществления 386. Способ по любому из вариантов осуществления 376-385, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0880] Вариант осуществления 387. Способ по любому из вариантов осуществления 376-386, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

[0881] Вариант осуществления 388. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что ажитация снижается до 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) в течение 2 часов после введения композиции, что измеряется по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES).

[0882] Вариант осуществления 389. Способ по варианту осуществления 388, отличающийся тем, что ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0883] Вариант осуществления 390. Способ по варианту осуществления 388 или по варианту осуществления 389, отличающийся тем, что ажитация снижается до 4 (нормальное поведение).

[0884] Вариант осуществления 391. Способ по любому из вариантов осуществления 388-390, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

[0885] Вариант осуществления 392. Способ по любому из вариантов осуществления 388-391, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

[0886] Вариант осуществления 393. Способ по любому из вариантов осуществления 388-392, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

[0887] Вариант осуществления 394. Способ по любому из вариантов осуществления 388-393, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

[0888] Вариант осуществления 395. Способ по любому из вариантов осуществления 388-394, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

[0889] Вариант осуществления 396. Способ по любому из вариантов осуществления 388-394, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

[0890] Вариант осуществления 397. Способ по любому из вариантов осуществления 388-396, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0891] Вариант осуществления 398. Способ по любому из вариантов осуществления 388-397, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

[0892] Вариант осуществления 399. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на $\geq$ 40 по шкале PEC.

[0893] Вариант осуществления 400. Способ по варианту осуществления 399, отличающийся тем, что ажитация снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

[0894] Вариант осуществления 401. Способ по варианту осуществления 399 или по варианту осуществления 400, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на ≥ 60.

[0895] Вариант осуществления 402. Способ по любому из вариантов осуществления 399-401, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на ≥ 80.

[0896] Вариант осуществления 403. Способ по любому из вариантов осуществления 399-402, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

[0897] Вариант осуществления 404. Способ по любому из вариантов осуществления 399-403, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

[0898] Вариант осуществления 405. Способ по любому из вариантов осуществления 399-404, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

[0899] Вариант осуществления 406. Способ по любому из вариантов осуществления 399-405, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

[0900] Вариант осуществления 407. Способ по любому из вариантов осуществления 399-406, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

[0901] Вариант осуществления 408. Способ по любому из вариантов осуществления 399-406, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

[0902] Вариант осуществления 409. Способ по любому из вариантов осуществления 399-408, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

[0903] Вариант осуществления 410. Способ по любому из вариантов осуществления 399-409, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

[0904] Вариант осуществления 411. Способ достижения снижения балла PEC при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом снижение балла PEC составляет от около -8 до около -10, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

[0905] Вариант осуществления 412. Способ по варианту осуществления 411, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0906] Вариант осуществления 413. Способ по варианту осуществления 411 или 412, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

[0907] Вариант осуществления 414. Способ по варианту осуществления 411 или 412, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

[0908] Вариант осуществления 415. Способ по любому из вариантов осуществления 411-414, отличающийся тем, что указанный продолжительный период составляет около 4 часов.

[0909] Вариант осуществления 416. Способ по варианту осуществления 415, отличающийся тем, что указанный продолжительный период составляет около 6 часов.

[0910] Вариант осуществления 417. Способ по любому из вариантов осуществления 411-416, отличающийся тем, что снижение балла по шкале PEC составляет около -10.

[0911] Вариант осуществления 418. Способ достижения улучшения балла ACES при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла ACES составляет от около 3 до около 4, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

[0912] Вариант осуществления 419. Способ по варианту осуществления 418, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0913] Вариант осуществления 420. Способ по варианту осуществления 418 или 419, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

[0914] Вариант осуществления 421. Способ по варианту осуществления 418 или 419, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

[0915] Вариант осуществления 422. Способ по любому из вариантов осуществления 418-421, отличающийся тем, что указанный продолжительный период составляет около 4 часов.

[0916] Вариант осуществления 423. Способ по варианту осуществления 422, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 6 часов.

[0917] Вариант осуществления 424. Способ по любому из вариантов осуществления 418-423, отличающийся тем, что балл по шкале ACES составляет около 4.

[0918] Вариант осуществления 425. Способ достижения улучшения балла CGI-I при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла CGI-I составляет от около 1 (очень сильное улучшение) до около 2 (сильное улучшение), и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

[0919] Вариант осуществления 426. Способ по варианту осуществления 425, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

[0920] Вариант осуществления 427. Способ по варианту осуществления 425 или 426, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

[0921] Вариант осуществления 428. Способ по варианту осуществления 425 или 426, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

[0922] Вариант осуществления 429. Способ по любому из вариантов осуществления 425-428, отличающийся тем, что указанный продолжительный период составляет около 4 часов.

[0923] Вариант осуществления 430. Способ по варианту осуществления 425, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 6 часов.

[0924] Вариант осуществления 431. Способ по любому из вариантов осуществления 425-430, отличающийся тем, что балл по шкале CGI-I составляет около 1.

[0925] Вариант осуществления 432. Способ по любому из вариантов осуществления 110-112, отличающийся тем, что каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0926] Вариант осуществления 433. Способ по любому из вариантов осуществления 103-113, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой гидрохлорид дексмедетомидина.

[0927] Вариант осуществления 434. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что гидрохлорид дексмедетомидина вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, содержащую:

(i) дексмедетомидина гидрохлорид;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (40 000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (140 000 Да); и

(b) подложку пленки, содержащую:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксид (60 0000 Да);

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

[0928] Вариант осуществления 435. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что гидрохлорид дексмедетомидина вводят в форме пленки, при этом указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) дексмедетомидина гидрохлорид;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

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

[0929] Вариант осуществления 436. Способ по варианту осуществления 434 или по варианту осуществления 435, отличающийся тем, что дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40 000 Да) присутствует в количестве от около 4%

до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370 000 Да) присутствует в количестве от около 27% до около 30% мас./мас. от общей массы пленки; полиэтиленоксид (60 0000 Да) присутствует в количестве от около 55% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

[0930] Вариант осуществления 437. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (40 000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

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

[0931] Вариант осуществления 438. Пленка по варианту осуществления 437, отличающаяся тем, что дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370 000 Да) присутствует в количестве от около 27% до около 30% мас./мас. от общей массы пленки; полиэтиленоксид (60 0000 Да) присутствует в количестве от около 55% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

[0932] Вариант осуществления 439. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40 000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да); и

(b) подложки пленки, состоящей по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы(40 000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140 000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370 000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (60 0000 Да);

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

[0933] Вариант осуществления 440. Пленка по варианту осуществления 439, отличающаяся тем, что дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140 000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370 000 Да) присутствует в количестве от около 27% до около 30% мас./мас. от общей массы пленки; полиэтиленоксид (60 0000 Да) присутствует в количестве от около 55% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

[0934] Вариант осуществления 441. Способ по любому из соответствующих предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме сублингвального спрея, сублингвальной капли, сублингвального геля, буккальной таблетки или сублингвальной таблетки, как представлено в таблице 1, таблице 2, таблице 3, таблице 4 или таблице 5 соответственно.

Пример 1: Состав сублингвальной пленки с дексмедетомидином

[0935] Таблица 6: Дексмедетомидин, нанесенный на поверхность полимерной матрицы в композиции пленки

Ингредиенты	Концентрация г/100 г (пленка 10 мкг)	Концентрация г/100 г (пленка 20 мкг)	Функция
Композиция, содержащая лекарственное средство			
Дексмедетомидина гидрохлорид	0,136	0,267	Активный агент
Гидроксипропилцеллюлоза, HPC-SSL (Да = 40 000)	0,301	0,593	Плёнкообразующий материал
Гидроксипропилцеллюлоза (Да = 140 000)	0,301	0,593	Плёнкообразующий материал
FD&C Blue #1 Гранулированный	0,002	0,004	Цвет
Этиловый спирт как растворитель	qs	qs	Растворитель
Композиция полимерной матрицы			
Гидроксипропилцеллюлоза (Да = 140 000)	4,803	4,768	Плёнкообразующий материал
Гидроксипропилцеллюлоза, HPC-SSL (Да = 40 000)	4,803	4,768	Плёнкообразующий материал
Гидроксипропилцеллюлоза (Да = 370 000)	28,809	28,601	Плёнкообразующий материал
Прочный изумрудно-зеленый оттенок (№ 06507)	0,129	0,128	Цвет
Сукралоза, класс USP-NF	0,993	0,985	Подсластитель
Масло перечной мяты, NF	2,104	2,089	Ароматическое вещество
Полиэтиленоксид (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (Да = 600 000)	57,618	57,202	Плёнкообразующий материал и мукоадгезив
Вода как растворитель	qs	qs	Растворитель

[0936] (A) Процесс приготовления полимерной матрицы:

[0937] Полимерная смесь: Полиэтиленоксид и прочный изумрудно-зеленый оттенок смешивали в воде в течение по меньшей мере 180 минут при скорости от около 1400 об/мин до около 2000 об/мин. Добавляли сукралозу, гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 140К), гидроксипропилцеллюлозу, HPC-SSL (молекулярная масса 40К) и гидроксипропилцеллюлозу (молекулярная масса 370К) и перемешивали в течение по меньшей мере 120 минут при скорости от около 1600 до 2000 об/мин. Масло перечной мяты добавляли к воде, затем полученную дисперсию добавляли к полимерной смеси и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут. Полученную смесь дополнительно перемешивали под вакуумом (248 торр) по меньшей мере 30 минут при скорости 350 об/мин и температуре 22,9°C.

[0938] Станция нанесения покрытия: рулон помещали на стойку для разматывания рулонов, и передняя кромка проходила через направляющие планки и планки для нанесения покрытия. Сторона колодки с силиконовым покрытием располагалась лицевой стороной вверх. Между планками для нанесения покрытия сохранялся зазор в 40 миллиметров. Заданную температуру печи доводили до 70 °C, а конечную температуру сушки доводили до 85°C.

[0939] Процесс нанесения покрытия/сушки: Полимерную смесь заливали на подложку между направляющими планками и планками для нанесения покрытия. Подложку медленно вручную протягивали через планку для нанесения покрытия с постоянной скоростью до тех пор, пока на планках для нанесения покрытия не оставалось жидкости. Подложку вручную разрезали на листы длиной примерно 12 дюймов с помощью безопасного ножа. Каждый лист помещали на сушильную доску и постукивали по углам, чтобы предотвратить скручивание во время сушки. Листы сушили в печи до содержания влаги менее чем 5% (примерно 30 минут), а затем удаляли с сушильной доски. Вес покрытия проверяли в соответствии с критериями приемки, и, если полученный вес им соответствовал, листы укладывали в стопку и помещали в пакет из фольги размером 34 дюйма x 40 дюймов, который был выложен PET-высвобождающей подложкой.

[0940] (B) Процесс приготовления раствора для осаждения:

[0941] FDC синий растворяли в этиловом спирте меньшей мере в течение 180 минут. Дексмедетомидина гидрохлорид добавляли к раствору в этиловом спирте при непрерывном перемешивании в течение 10 минут со скоростью от около 400 об/мин до около 800 об/мин. К смеси добавляли гидроксипропилцеллюлозу (40К) и гидроксипропилцеллюлозу (140К) и перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут до растворения всех материалов.

[0942] (C) Процесс приготовления микроосажденной матрицы:

[0943] Раствор для осаждения, полученный на описанном выше этапе (B), наливали в пипетку до необходимого объема (определяемого в соответствии с концентрацией конкретного лекарственного препарата в конечном продукте). Соответствующее количество (1,5 мкл = приблизительно 5 мкг) раствора для осаждения наносили (например, в виде капель) на полимерную матрицу, полученную на этапе (A), что повторяли в общей сложности 10 раз (т.е. 10 осаждений/капель) с интервалом между каждым осаждением для предотвращения слияния осаждений/капель и обеспечения возможности последующего разрезания пленки на отдельные единичные дозированные формы, содержащие лекарственное средство. Пленку первоначально нарезали на отдельные единичные дозированные формы размерами 22 мм x 8,8 мм, содержащие одиночное осаждение композиции, содержащей лекарственное средство. Вырезанные микроосажденные матрицы затем сушили в сушильном шкафу при 70°C в течение 10 минут и дополнительно разрезали на 10 единичных дозированных форм, каждая из которых содержала одно осаждение композиции, содержащей лекарственное средство.

[0944] (D) Упаковка:

[0945] Каждую не имеющую дефектов единичную дозированную форму индивидуально запечатывали в пакет из фольги, который затем герметизировали термосваркой. Если термосварка была приемлемой, упаковка считалась приемлемой единичной дозированной формой для коммерческого применения.

[0946] Единичные дозированные формы с другой концентрацией (например, пленки 40 мкг и 60 мкг) получали аналогичным образом, варьируя концентрации лекарственного средства, полимеров и красителя в композиции, содержащей лекарственное средство. Например, пленки 40 мкг и 60 мкг готовили из композиций, содержащих лекарственное средство, включающих, соответственно, примерно в 2 и 3 раза больше количества

лекарственного средства, полимеров и красителя, чем в композиции пленки 20 мкг, содержащей лекарственное средство, описанной в таблице 6 выше.

Пример 2:

[0947] Таблица 7: Дексмедетомидин, нанесенный на поверхность полимерной матрицы в композиции пленки

Ингредиенты	Концентрация мг/единичн. дозир. форму (пленка 80 мкг)	Концентрация мг/единичн. дозир. форму (пленка 120 мкг)	Концентрация мг/единичн. дозир. форму (пленка 180 мкг)	Функция
Композиция, содержащая лекарственное средство				
Дексмедетомидина гидрохлорид	0,0945	0,142	0,213	Активный агент
Гидроксипропилцел-люлоза, HPC-SSL (Да = 40 000)	0,0812	0,122	0,183	Плёнкообра-зующий материал
Гидроксипропилцел-люлоза (Да = 140 000)	0,0812	0,122	0,183	Плёнкообразу ющий материал
FD&C Blue #1 Гранулированный	0,0008	0,001	0,002	Цвет
Этиловый спирт как растворитель	q.s	q.s.	q.s.	Растворитель
Композиция полимерной матрицы				
Гидроксипропилцел-люлоза (Да = 140 000)	0,627	0,627	0,627	Плёнкообра-зующий материал
Гидроксипропилцел-люлоза, HPC-SSL (Да = 40 000)	0,627	0,627	0,627	Плёнкообра-зующий материал
Гидроксипропилцел-люлоза (Да = 370 000)	3,763	3,763	3,763	Плёнкообра-зующий материал
Прочный изумрудно-зеленый оттенок (№	0,017	0,017	0,017	Цвет

06507)				
Сукралоза, класс USP-NF	0,130	0,130	0,130	Подсластитель
Масло перечной мяты, NF	0,275	0,275	0,275	Ароматическое вещество
Полиэтиленоксид (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (Да = 600 000)	7,526	7,526	7,526	Плёнкообразующий материал и мукоадгезив
Вода как растворитель	qs	qs	qs	Растворитель

[0948] Составы (80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) в таблице 7 были приготовлены с помощью того же производственного процесса, который описан выше в Примере 1.

Пример 3: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы Ib с множественным возрастанием дозы для определения эффективности, фармакокинетики и безопасности сублингвальной пленки гидрохлорида дексмедетомидина при лечении ажитации, ассоциированной с шизофренией.

[0949] Основная цель:

[0950] Определение дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида, необходимой для эффективного уменьшения симптомов острой ажитации, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным расстройством, оцениваемым с помощью изменения балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня после лечения препаратом.

[0951] Вторичные цели:

[0952] Определение фармакокинетики, профиля безопасности и переносимости сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида различной концентрации у пациентов с острой ажитацией, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным расстройством.

1. Описание общего клинического улучшения после введения препарата по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I).

2. Описание продолжительности успокаивающего эффекта, измеренного с помощью шкал PEC и ACES.

3. Определение профиля безопасности сублингвальной пленки гидрохлорида дексмедетомидина, анализируемого по показателях жизненно важных функций и сообщениях о нежелательных явлениях.

4. Описание общей переносимости св контексте сообщений о нежелательных явлениях и локальной (пероральной/сублингвальной) переносимости сублингвальной пленки.

5. Описание фармакокинетики сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида у пациентов.

6. Визуальные аналоговые шкалы (VAS) для определения мнения субъекта о вкусе и приемлемости, а также вопросов, касающихся привлекательности исследуемого лекарственного средства.

[0953] Методология. Это был исследование фазы Ib с двухэтапным адаптивным дизайном. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с множественной возрастающей дозой, в котором оценивалась эффективность, фармакокинетика, безопасность и переносимость сублингвального применения дексмедетомидина гидрохлорида в форме пленки у взрослых (18–65 лет) мужчин и женщин с острой ажитацией, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством, или шизофреноформным расстройством.

[0954] Первый этап был разработан с целью характеризации безопасного и переносимого диапазона доз, который оказывает успокаивающее действие, измеряемое с помощью общего балла по шкале PEC. Второй этап был разработан для включения в общей сложности 40 субъектов в каждой дозовой группе в плацебо-контролируемом дизайне из трех групп, чтобы лучше охарактеризовать более широкий диапазон безопасности и переносимости, а также лучше оценить вариабельность (размер эффекта).

[0955] На первом этапе была проведена адаптивная оценка схем повышения дозы 20 мкг, 60 мкг и 120 мкг с возможностью тестирования другой дозы, если будут наблюдаться сообщения относительно безопасности или переносимости. В каждую когорту включали взрослых мужчин и женщин с острой ажитацией, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным расстройством. Исследователям разрешалось повторить введение дозы через 1 час после первичного введения, если не отмечалось значимой эффективности (изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем $\leq$ 40%) (максимальное количество доз на одного субъекта составляло 2) и при отсутствии опасений по поводу безопасности.

[0956] Заслепленные периодические рассмотрения данных о безопасности проводились после завершения введения доз пациентам каждой когорты для рассмотрения всех данных о безопасности по мере их поступления. Допускалось увеличение дозы, за исключением случаев, когда проблемы безопасности или переносимости становились очевидными при периодическом регулярном анализе безопасности. На основании заслепленных анализов безопасности и переносимости всех когорт субъектов были выбраны дополнительные дозы.

[0957] Соответствующих критериям субъектов (субъекты с острой ажитацией на фоне шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства) выявляли в амбулаторных клиниках, учреждениях охраны психического здоровья, психиатрических клиниках или службах неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского/психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как недавно поступившими в больницу с острой ажитацией, так и уже находящиеся в стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты проживали в центре проведения клинических исследований или госпитализировались, чтобы оставаться под медицинским наблюдением во время прохождения процедур скрининга для оценки приемлемости.

После подтверждения соответствия критериям, субъекты были рандомизированы для получения сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида или пленки плацебо. В начале каждой исследовательской сессии разовую дозу сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида пациенты вводили самостоятельно сублингвально, после обучения с пленкой плацебо и под наблюдением незаслепленного персонала, который не участвовал в оценке безопасности или эффективности. Пленка

препарата оставалась в сублингвальной (SL) полости до растворения. Участников также оценивали на наличие местного раздражения вокруг области, куда была помещена пленка. Оценки эффективности и безопасности периодически проводили до и после введения дозы. Если снижение балла PEC было меньше или равно 40% через час после первого введения, исследователь мог ввести вторую дозу сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида (той же рандомизированной дозы) с дополнительной оценкой по шкале PEC через 1,5 часа после введения дозы. Были предприняты все усилия для выполнения у пациента всех оценок в соответствии с протоколом. Тем не менее, если клиническая ситуация пациента требовала этого, начинали стандартное лечение, предпочтительно после завершения оценки в момент времени 4 ч. На Этапе 1 каждая когорта включала 27 субъектов, рандомизированных в соотношении 2:1 для получения сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида или пленки плацебо (т.е. 18 получали сублингвальную пленку дексмедетомидина гидрохлорида и 9 получали пленку плацебо). Первоначально планировалось ввести три дозы (всего 81 субъект). В соответствии с протоколом можно было протестировать другие или дополнительные дозы на основе текущего анализа безопасности, и были протестированы два дополнительных уровня доз: 80 мкг и 180 мкг (Таблица 8).

[0958] *Оценки эффективности:*

[0959] Эффективность сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида в снижении острой ажитации оценивали с помощью компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) при скрининге, на исходном уровне (который представляет собой период до введения дозы) и через 10, 20, 30, 45 мин; 1, 1,5, 2, 4, 6 и 24 часа после первой дозы.

- Общую ажитацию и седативный эффект оценивали по шкале ажитации и спокойствия (ACES) на исходном уровне (до введения дозы) и через 2 и 4 часа после введения первой дозы.

- Изменение ажитации в ответ на лечение также измеряли шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) через 1, 2 и 4 часа после введения первой дозы.

[0960] *Оценки безопасности и переносимости:*

[0961] Для оценки переносимости анализировали АЕ, результаты клинических лабораторных тестов, электрокардиограмму (ЭКГ) с полосой ритма и показатели жизненно важных функций. Регистрировали все наблюдаемые и добровольно сообщаемые АЕ. Связь АЕ с исследуемыми препаратами определялась исследователями как «несвязанное», «маловероятно/отдаленно связанное», «возможно связанное», «вероятно связанное» или «определенно связанное».

[0962] Показатели жизненно важных функций в покое, включая систолическое кровяное давление (SBP), диастолическое кровяное давление (DBP) и частоту сердечных сокращений, а также ЭКГ измеряли до оценки PK. Показатели жизненно важных функций в покое (SBP, DBP и HR) измеряли на скрининге, исходном уровне (до введения дозы) и через 30 минут, 1, 2, 4 и 8 часов после введения первой дозы. Ортостатические измерения, которые включали (SBP, DBP, HR, частоту дыхания и температуру), проводились на скрининге, до введения дозы и через 2, 4 и 24 часа после первой дозы. ЭКГ регистрировали на скрининге, на исходном уровне (до введения дозы) и через 2 и 24 часа после первой дозы. Место нанесения препарата SL (слизистая оболочка щек) также осматривали на наличие признаков местного раздражения.

[0963] Оценку безопасности и переносимости осуществляли до утра Дня 3 (день выписки) и повторяли в День 7 (+2). Оценку АЕ осуществляли на скрининге, на исходном уровне (до введения дозы) и через 2 часа, в День 3 и День 7 (+2) после введения первой дозы. Лабораторные исследования безопасности, включая биохимию, гематологию, анализ мочи, UDS, определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, а также анализ мочи на беременность, выполняли на скрининге, в День 3 и День 7 (+2).

[0964] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не вернулось к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не счел отклонение стабильным и больше не вызывающим клинического беспокойства.

[0965] Для исследования были определены три анализируемые выборки:

[0966] Совокупность пациентов для оценки безопасности: все субъекты, получающие исследуемый препарат

[0967] Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ITT): все субъекты из совокупности пациентов для оценки безопасности, которые оценены по шкале PEC.

[0968] Совокупность пациентов, выполнивших требования протокола (PP): все субъекты в совокупности ITT без существенных отклонений от протокола

[0969] Субъекты принимали ряд широко назначаемых нейролептиков.

[0970] Таблица 8: Группы и вмешательства

Группы	Вмешательство
Плацебо компаратор: плацебо Сублингвальная пленка без активного лекарственного препарата; однократное введение	Препарат: Пленка плацебо Пленка плацебо для дексмедетомидина гидрохлорида
Экспериментальная: 20 мкг Сублингвальная пленка, содержащая 20 мкг дексмедетомидина; однократное введение с повторной дозой через 1 час	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид Введение: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидин, для лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией
Экспериментальная: 60 мкг Сублингвальная пленка, содержащая 60 мкг дексмедетомидина; однократное введение	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид. Введение: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидин, для лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией
Экспериментальная: 80 мкг Сублингвальная пленка, содержащая 80 мкг дексмедетомидина; однократное введение	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид. Введение: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидин, для лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией
Экспериментальная: 120 мкг 2 сублингвальных пленки,	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид.

каждая из которых содержит 60 мкг дексмедетомидина; однократное введение 2-х пленок	Введение: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидин, для лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией
Экспериментальная: 180 мкг 3 сублингвальных пленки, каждая из которых содержит 60 мкг дексмедетомидина; однократное введение 3-х пленок	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид. Введение: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидин, для лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией

[0971] *Количество субъектов (запланировано и проанализировано):*

[0972] На Этапе 1 было запланировано участие приблизительно 81 субъекта в 3 когортах (по 27 на когорту), однако, включая 2 дополнительные когорты (сублингвальные пленки дексмедетомидина гидрохлорида 80 мкг и 180 мкг), в общей сложности 135 субъектов были включены в 5 когорт и проанализированы.

[0973] *Диагноз и основные критерии приемлемости:*

[0974] Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

2. Пациенты, которые соответствуют критериям шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-5).

3. Пациенты, в которых отмечается клиническая ажитация на скрининге и на исходном уровне (до введения дозы с общим баллом $\geq$ 14 по 5 пунктам (ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение), включая компонент возбуждения PANSS (PEC).

4. Пациенты, имеющие $\geq$ 4 балла по меньшей мере по 1 из 5 пунктов шкалы PEC на исходном уровне (до введения дозы).

5. Пациенты, которые прочитали, поняли и предоставили письменное информированное согласие.

6. Пациенты с хорошим общим состоянием здоровья до участия в исследовании, что определялось при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном

обследовании, ЭКГ в 12 отведениях с полосой ритма, по биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению главного исследователя.

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

[0975] Критерии исключения:

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, включая положительное определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или наркотических средств или безрецептурных препаратов (за исключением тетрагидроканнабинола (THC)) во время скрининга мочи.

2. Пациенты, получавшие лечение бензодиазепинами, другими снотворными или пероральными или внутримышечными нейролептиками короткого действия в пределах 4 часов до введения исследуемого препарата.

3. Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами (теразозин, доксазозин, тамсулозин, альфузозин и празоцин) или другими запрещенными препаратами.

4. Пациенты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любым суицидальным поведением за последние 6 месяцев до скрининга.

5. Пациентки женского пола, у которых положительный тест на беременность на скрининге или которые кормят грудью.

6. Пациенты с гидроцефалией, судорожным расстройством или тяжелой травмой головы, инсультом, транзиторной ишемической атакой, субарахноидальным кровотечением, опухолью головного мозга, энцефалопатией, менингитом, болезнью Паркинсона или очаговыми неврологическими проявлениями в анамнезе.

7. Синкопе или другие синкопальные приступы в анамнезе, существующие признаки гиповолемии, ортостатическая гипотензия, скрининговая частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту (bpm) или систолическое кровяное давление (SBP) < 110 mmHg или диастолическое кровяное давление (DBP) < 70 mmHg.

8. Пациенты с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми [прогрессирующая сердечная блокада (атриовентрикулярная блокада второй степени или выше без кардиостимулятора), диагностированный синдром слабости синусового узла], которые могут иметь клинические последствия для участия пациента в исследовании.

9. Пациенты с серьезными или нестабильными заболеваниями. К ним относятся существующие печеночные (печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени), почечные, гастроэнтерологические, респираторные, сердечно-сосудистые (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность), эндокринологические или гематологические заболевания.

10. Пациенты, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.

11. Пациенты, которые не могут применять сублинвальную пленку или по какой-либо причине расценены исследователем неподходящими кандидатами для получения дексмедетомидина; например, пациенты с аллергическими реакциями на дексмедетомидин в анамнезе.

[0976] *Исследуемый препарат, доза и способ применения:*

[0977] Сублингвальную пленку дексмедетомидина (состав по Примерах 1 и 2, приведенных выше) исследовали в небольшой твердой дозированной пленочной форме с размерами приблизительно 193,6 мм2 по площади и толщиной 0,7 мм,

предназначенными для полного растворения в SL пространстве в течение 2-3 минут. Эталонная терапия,

[0978] доза и способ применения:

Соответствующие пленки плацебо для сублингвального приема, как описано выше.

[0979] Продолжительность лечения: 1 день

[0980] Критерии оценки: Основными определяемыми параметрами в этом исследовании были следующие: эффективность, фармакокинетика, безопасность и переносимости каждого уровня дозы.

[0981] Эффективность: Эффективность сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида в снижении острой ажитации оценивали с помощью компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC). Шкала PEC включала 5 пунктов, связанных с ажитацией: ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение; по каждому пункту можно было набрать от 1 (минимум) до 7 (максимум) пунктов. Таким образом, суммарно по шкале PEC, состоящей из 5 подшкал, можно было набрать в диапазоне от 5 до 35 пунктов.

[0982] Общую ажитацию и седативный эффект оценивали по Шкале ажитации и спокойствия (ACES), в которой 1 означает выраженную ажитацию; 2 – умеренную ажитацию; 3 – легкую ажитацию; 4 – нормальное поведение; 5 – легкое спокойствие; 6 – умеренное спокойствие; 7– выраженное спокойствие; 8 – глубокий сон; и 9 – сон без пробуждения.

[0983] Изменение ажитации в ответ на лечение также измеряли шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I). Баллы по шкале CGI-I варьируются от 1 до 7: 0 = не оценено (отсутствует), 1 = очень сильное улучшение, 2 = сильное улучшение, 3 = минимальное улучшение, 4 = без изменений, 5 = минимальное ухудшение, 6 = сильное ухудшение, 7 = очень сильное ухудшение.

[0984] Фармакокинетика:

[0985] Фармакокинетический анализ проводили с применением концентраций дексмедетомидина в плазме после введения сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида. Был проведен анализ дозовой пропорциональности.

[0986] Безопасность и переносимость: АЕ, результаты клинических лабораторных исследований, ЭКГ с полосой ритма, показатели жизненно важных функций и признаки местного раздражения (буккального) контролировали на предмет безопасности и переносимости.

[0987] Дополнительные оценки:

- Демографические данные

- Медицинский анамнез

- Предварительная и сопутствующая терапия

- Физикальное обследование и

- Тест на беременность

[0988] Статистический анализ:

[0989] Анализы эффективности. Основным определяемым параметром в этом исследовании эффективности было абсолютное изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем через 120 минут (2 часа). Анализировали совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ITT), состоящая из всех пациентов, которые принимали какое-либо исследуемое лекарственное средство и у которых была как исходная оценка, так и по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы. Анализы проводили с применением ограниченной модели смешанных эффектов для многократных измерений с максимальной вероятностью изменения от исходных значений с исходным уровнем в качестве ковариаты и момента времени, а также ее взаимодействия с группами лечения в виде повторных измерений с применением неструктурированной ковариационной структуры. Сравнение ответчиков проводили с помощью точного критерия Фишера.

[0990] Фармакокинетические анализы:

[0991] Фармакокинетический анализ проводили с применением валидированной программы Phoenix® WinNonlin® версии 8.1. Также проводили некомпартментальный анализ на основе окончательных проверенных данных, которые включали в общей сложности 135 участников в 5 когортах, получавших сублингвальные пленки дексмедетомидина 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг (1 пленка по 20 мкг и 1 пленка по 60 мкг), 120 мкг (2 пленки по 60 мкг) и 180 мкг (3 пленки по 60 мкг). Все площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рассчитывали с помощью метода линейных трапеций. Пропорциональность дозы оценивали с помощью модели мощности для PK-параметров. Были построены графики средней и индивидуальной концентрации (отсортированные по уровню дозы) в зависимости от времени.

[0992] Анализы безопасности и переносимости:

[0993] Анализ данных безопасности проводили для всех субъектов, получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Количество и процент субъектов с 1 или более АЕ, обобщали по лечению, связи с исследуемым препаратом и степенью тяжести. АЕ кодировали с помощью Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (Med DRA). Представлены списки субъектов, которым отменяли исследуемый препарат из-за АЕ, серьезных АЕ и/или смерти. Лабораторные параметры обобщали по лечению с применением описательной статистики и перечней данных о клинически значимых отклонениях. Показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ обобщали по изменениям по сравнению с исходными значениями при каждом уровне дозы с применением описательной статистики.

[0994] Определение размера выборки: Размер выборки основывался на клиническом опыте и суждениях относительно дизайна и целей исследования на Этапе 1. Размер выборки из по меньшей мере 18 субъектов, принимающих активный лекарственный препарат в каждой когорте дозы, должен предоставить надлежащую клиническую информацию для достижения целей исследования.

[0995] Все измерения эффективности, безопасности и переносимости проводились через регулярные запланированные интервалы времени, как описано в Таблице 9.

[0996] Таблица 9: График процедур

		Оценка лечения, День 1													
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
Информированное согласие	X														
Медицинский анамнез	X														
Демографические данные	X														
Масса тела	X												X		
Рост	X														
ИМТ	X														
MINI	X														
PANSS[10]		X										X	X		
Физикальный осмотр	X												X		
Лаб. исследования безопасности[5]	X													X	X
ЭКГ с полосой ритма [9]	X	X							X				X		
Показатели жизненно важных функций в покое[2]	X	X			X		X		X	X	X	X	X		
Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении[2]	X	X							X	X		X	X		
Госпитализация в отделение	X														
Обучение/ проверка		X													

		Оценка лечения, День 1													
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
введения исследуемого препарата															
Критерии включения/ исключения	X	X													
Рандомизация		X													
Введение исследуемого препарата[8]		X													
PCRS[11]	X	X							X				X		
PEC[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
ACES		X							X	X					
CGI-тяжесть[4]	X	X													
CGI-улучшение[4]					X		X	X	X						
C-SSRS	X												X		
Оценка слизистой щек (SL) на предмет местного раздражения[7]					X				X	X			X		
Визуально-аналоговая шкала				X											
Вопрос о привлекательности препарата				X											
Взятие образцов для PK[6]		X					X	X	X*	X	X	X	X		
Сопутствующая лекарственная	X	X											X	X	X

		Оценка лечения, День 1													
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
терапия															
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: ACES = Шкала оценки ажитации и спокойствия; ИМТ = индекс массы тела; CLIA = Поправки к закону по совершенствованию клинических лабораторий; CGI-I = Шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S = Шкала общего клинического впечатления о степени тяжести; C-SSRS = Шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений; DBP = диастолическое кровяное давление; ЭКГ = электрокардиограмма; MINI = Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса; PANSS = Шкала позитивных и негативных синдромов; PCRS = Сценарий напоминания о контроле плацебо; PEC = Шкала позитивных и негативных синдромов – компонент возбуждения; PK = фармакокинетический; SBP = систолическое кровяное давление; SL = сублингвальный; UDS = скрининг мочи на наркотические вещества

Примечания к Графику процедур:

[1] Оценки перед введением дозы имели окно за 60 минут до первой дозы. Время всех последующих оценок приведено относительно первой дозы. Все оценки после введения дозы имели окно от ± 3 минут до 2 часов и от ± 10 минут до 8 часов.

[2] Показатели жизненно важных функций в покое (SBP, DBP и HR) будут измеряться на скрининге, перед введением дозы и через 30 минут, 1, 2, 4 и 8 часов после первой дозы. Трехкратные измерения проводили в случае систолического BP < 90 mmHg, диастолического BP < 60 mmHg, или пульса < 60 ударов в минуту. Измерения в ортостатическом положении (SBP, DBP, HR, частота дыхания и температура),

проводили на скрининге, до введения дозы и через 2, 4 и 24 часа после первой дозы. Показатели жизненно важных функций определяли перед взятием каждого образца PK.

[3]Оценку по шкале PEC проводили на скрининге, до введения дозы и через 10, 20, 30, 45 мин; через 1, 1,5, 2, 4, 6 и 24 часа после первой дозы.

[4] Оценку по шкале CGI-тяжесть проводили на скрининге и до введения дозы. Оценку по шкале CGI-Улучшение проводили через 1, 2 и 4 часа после введения первой дозы. Оценку по шкале PEC (с предшествующим сценарием напоминания о контроле плацебо [PCRS], когда это необходимо) проводили до любых других оценок.

[5] Лабораторные оценки безопасности включали биохимию, гематологию, анализ мочи, UDS (местная лаборатория) (проводили только на скрининге), определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (проводили только на скрининге) и анализ мочи на беременность (проводили только на скрининге). Лабораторные оценки на скрининге/при включении: образцов, отобранных в местную лабораторию в пределах 7 дней до скрининга, может быть достаточно, за исключением скрининга мочи на наркотические вещества. Если результаты недоступны в тот же день, для подтверждения может быть выполнен «настольный» или не-CLIA тест; при этом результаты из CLIA-сертифицированной лаборатории должны быть зарегистрированы после их получения.

[6] Образцы крови для анализа PK собирали перед введением дозы (до 15 минут до первой и, если применимо, второй дозы), через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8–10 часов (собирали один образец между 8 и 10 часами) и через 24 часа после введения первой дозы. Образец может не быть взят, если Врач указывает в первичной документации о том, что пациент находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца для анализа PK. Несогласие или отказ от всех или любых взятий образцов для PK были ограничительными и не приводили к ET. Все взятия образцов для анализа PK имели окно ± 3 минуты, за исключением взятия через 24 часа после введения дозы, для которого окно составляло ± 1 час..

*Только для субъектов, получивших повторную дозу: образец крови для анализа PK собирали через 2,5 часа после первой дозы в дополнение к другим моментам времени.

[7] Осмотр слизистой оболочки щеки (через 30 мин ± 15 мин и в другое время ± 30 мин) на предмет местного раздражения, проводимый заслепленным персоналом.

День 2, наблюдение, с окном +1 день.

[8] По клиническому мнению исследователя, та же рандомизированная доза может быть повторно введена через 1 час, если не было клинического эффекта (изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем ≤ 40%) и при отсутствии опасений по поводу безопасности.

[9] ЭКГ до введения дозы не повторяли, если в день введения дозы записывали скрининговую ЭКГ. ЭКГ, собранные после лечения, записывали до оценки PK
[10] PANSS проводили в любое время в день введения дозы до указанного введения и после введения дозы. Полную оценку PANSS следует проводить в дополнение к отдельной оценке PEC.

[11] PCRS проводили непосредственно перед оценкой PEC

[0997] Обобщение результатов:

[0998] 1. Проанализированные наборы данных

[0999] Количество субъектов в каждом наборе данных было одинаковым для всех 3 совокупностей (т.е., совокупности безопасности, ITT и PP) (Таблица 10). Кроме того, количество субъектов в каждом наборе данных было одинаковым для фармакокинетической совокупности, поскольку от всех субъектов получили образцы крови для анализа.

[01000] Таблица 10 Обобщение проанализированных наборов данных

Набор данных		Сублингвальная пленка с дексмедетомидином					
	Плацебо (N=45)	**20 мкг (N=18)**	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**	**Всего (N=135)**
Совокупность пациентов для оценки безопасности	45 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	135 (100,0)
Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению	45 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	135 (100,0)
Совокупность пациентов, выполнивших требования протокола	45 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	135 (100,0)

[01001] Фармакокинетика:

[01002] В общей сложности 135 субъектов были включены и получили исследуемый препарат и составили Совокупность для оценки безопасности. Из 135 субъектов, все субъекты завершили стационарный период лечения исследуемым препаратом; 127 субъектов завершили период окончания исследования (т.е. День 7 исследования). Из 8 субъектов, не завершивших исследование, 7 субъектов были потеряны для наблюдения после выписки из стационара на День 3 исследования, а 1 субъект выбыл из исследования на День 3 исследования.

[01003] 2. Демографические и исходные характеристики:

[01004] Средний возраст субъектов из Совокупности для оценки безопасности (N=135) составил 47,6 года, большинство субъектов были мужчинами (65,9% [89/135]), а средний ИМТ составил 30,58 кг/м2. Субъекты были преимущественно чернокожими или афроамериканцами (74,8% [101/135]),а также субъектами не испанского или латиноамериканского происхождения (90,4% [122/135]). У большинства субъектов во всех группах лечения была диагностирована шизофрения (согласно Краткому международному руководству для проведения нейропсихиатрического опроса [MINI-Plus]). Доля субъектов с шизофренией находилась в диапазоне от 72,2% до 83,3% в группах лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином. На основании

результатов MINI-Plus все субъекты в исследовании соответствовали критериям включения, предусматривающим наличие диагноза шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства (Таблица 11).

[01005] Таблица 11 Демографические и исходные характеристики

Параметр	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**					**Всего (N=135)**
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**	
Возраст (в годах)							
Среднее значение (SD)	48,4 (10,88)	50,1 (7,37)	45,8 (10,87)	50,2 (9,72)	40,5 (8,40)	49,1 (10,61)	47,6 (10,26)
Медиана	52,0	50,0	47,0	52,0	40,0	48,0	50,0
Мин - Макс	21, 63	29, 59	26, 63	26, 63	25, 54	26, 64	21, 64
Пол, n%							
Мужчины	27 (60,0)	9 (50,0)	15 (83,3)	13 (72,2)	13 (72,2)	12 (66,7)	89 (65,9)
Женщины	18 (40,0)	9 (50,0)	3 (16,7)	5 (27,8)	5 (27,8)	6 (33,3)	46 (34,1)
Раса, n%							
Темнокожий или афроамериканец	37 (82,2)	13 (72,2)	11 (61,1)	12 (66,7)	15 (83,3)	13 (72,2)	101 (74,8)
Европеоид	7 (15,6)	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)	2 (11,1)	4 (22,2)	31 (23,0)
Азиат	0	0	0	0	0	1 (5,6)	1 (0,7)
Множественная	1 (2,2)	0	0	0	0	0	1 (0,7)
Неизвестно	0	0	0	0	1 (5,6)	0	1 (0,7)
Этническая принадлежность, n%							
Не испанского или латиноамериканского происхождения	44 (97,8)	16 (88,9)	15 (83,3)	15 (83,3)	16 (88,9)	16 (88,9)	122 (90,4)
Испанского или латиноамериканского происхождения	1 (2,2)	2 (11,1)	3 (16,7)	3 (16,7)	2 (11,1)	2 (11,1)	13 (9,6)
Рост (см)							
Среднее значение (SD)	171,15 (10,25)	169,29 (10,63)	174,08 (11,12)	174,90 (10,66)	175,33 (13,81)	174,87 (8,95)	172,85 (10,87)

Параметр	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином					Всего (N=135)
		20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)	
Медиана	169,00	170,30	174,05	175,90	175,70	175,25	173,00
Мин - Макс	149,9, 198,1	149,9, 188,0	150,5, 195,0	157,0, 198,1	137,0, 205,0	160,0, 188,4	137,0, 205,0
Масса (кг)							
Среднее значение (SD)	86,86 (16,62)	86,92 (18,83)	94,89 (15,53)	92,84 (19,77)	90,54 (18,04)	100,53 (19,10)	91,05 (18,06)
Медиана	84,10	82,50	97,10	91,95	90,80	100,45	91,00
Мин - Макс	56,8, 121,2	58,9, 119,6	64,9, 127,7	65,3, 133,6	57,2, 135,4	68,4, 143,2	56,8, 143,2
Индекс массы тела (кг/м^2)							
Среднее значение (SD)	29,74 (5,61)	30,23 (5,37)	31,45 (5,47)	30,56 (7,02)	29,81 (6,96)	32,97 (6,47)	30,58 (6,06)
Медиана	29,27	29,58	31,09	30,03	29,08	32,56	29,40
Мин - Макс	17,9, 41,5	20,9, 40,3	22,5, 42,8	20,9, 44,5	18,3, 45,4	24,8, 45,4	17,9, 45,4

Сокращения: см = сантиметр; кг = килограмм; макс = максимум; мин = минимум; SD = стандартное отклонение;

Проценты основаны на количестве субъектов Совокупности для оценки безопасности в каждой группе лечения.

[01006] 3. Эффективность

[01007] Сублингвальная пленка с дексмедетомидином значимо уменьшала тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, ACES и по баллу CGI-I. Основные данные об эффективности через 2 часа после введения дозы представлены ниже.

[01008] (a) Основной определяемый параметр эффективности (снижение балла PEC): наблюдалось снижение балла PEC (PANSS или Шкала позитивных и негативных синдромов, компонент возбуждения) для ажитации с быстрым успокоением без чрезмерного седативного эффекта в клиническом регуляторном моменте времени и в

более ранние моменты времени. Основным определяемым параметром эффективности было среднее изменение общего балла PEC относительно исходного уровня через 2 часа (120 минут) по сравнению с плацебо. Было 5 дозовых когорт (20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) с 18 активными пациентами (всего 90 пациентов) и 9 пациентами, получавшими плацебо (всего 45 пациентов), в каждой когорте. Активных пациентов в каждой из 5 дозовых когорт, получавших плацебо, сравнивали с пациентами, получавшими плацебо, из всех 5 групп (объединенная группа плацебо). Изменение балла PEC через 2 часа по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших сублингвальную пленку с дексмедетомидином, сравнивали с плацебо с помощью анализа модели смешанных эффектов для многократных измерений (MMRM) с баллом PEC на исходном уровне, группой лечения, временем, взаимодействием между группами лечения и временем, а также взаимодействием между баллом PEC на исходном уровне и временем, принятых в качестве ковариат.

[01009] Эффективность сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом, измеренная по снижению балла PEC, является дозозависимой и надежной. Снижение балла PEC по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей дозу 180 мкг, продемонстрировало значимый ответ со средним изменением общего балла PEC от исходного уровня (CFB) на -10,8 через 2 часа после введения дозы по сравнению с плацебо (Таблица 12 и Фиг. 1). Средние изменения по сравнению с исходным уровнем составили -9,2 и -7,3 балла соответственно для групп лечения 120 мкг и 80 мкг по сравнению с плацебо (среднее изменение -4,5). LSM средние отличия от плацебо составили -2,9 (P = 0,0210), -4,6 (P = 0,0003) и -6,3 (P <0,0001) для групп лечения 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг (Таблица 11). Средние изменения от исходного уровня через 2 часа после введения дозы в группах 20 мкг и 60 мкг существенно не отличались от плацебо. Кроме того, поскольку раннее начало действия является важным атрибутом терапии для уменьшения ажитации, группа 180 мкг продемонстрировала статистически значимое отличие от плацебо уже через 45 минут после приема (LS среднее отличие -3,5 [P<0,0049]).

[01010] Таблица 12: Обобщение изменений по сравнению с исходным уровнем во все моменты времени в общем балле PANSS-PEC по группам лечения (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Исходный уровень, n						
Среднее значение (SD)	18,1 (2,37)	17,5 (2,33)	17,5 (2,07)	17,4 (1,42)	18,3 (1,64)	18,3 (2,95)
10 минут после введения дозы						
Среднее значение (SD)	16,0 (4,33)	16,2 (2,86)	15,1 (3,92)	15,2 (3,26)	17,8 (3,19)	16,8 (4,26)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-2,1 (3,60)	-1,3 (1,67)	-2,4 (3,45)	-2,2 (3,01)	-0,6 (2,31)	-1,5 (2,68)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-2,1 (0,5)	-1,4 (0,7)	-2,5(0,7)	-2,3 (0,7)	-0,5 (0,7)	-1,4 (0,7)
LSM отличие (SE)[a]		0,7 (0,9)	-0,4 (0,9)	-0,2 (0,9)	1,6 (0,9)	0,7 (0,9)
20 минут после введения дозы						
Среднее значение (SD)	15,2 (4,41)	15,1 (2,88)	14,1 (4,64)	14,2 (3,81)	15,8 (3,47)	15,6 (4,12)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-2,9 (3,60)	-2,4 (2,33)	-3,4 (4,29)	-3,2 (3,89)	-2,5 (3,03)	-2,7 (2,72)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-2,9 (0,5)	-2,5 (0,8)	-3,5 (0,8)	-3,3 (0,8)	-2,4 (0,8)	-2,6 (0,8)
LSM отличие (SE)[a]		0,4 (1,0)	-0,6 (1,0)	-0,4 (1,0)	0,5 (1,0)	0,2 (1,0)
30 минут после введения дозы						
Среднее значение (SD)	14,8 (4,94)	14,2 (2,79)	13,1 (4,97)	12,7 (3,82)	15,0 (3,74)	14,2 (4,48)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-3,3 (4,46)	-3,3 (3,07)	-4,4 (4,67)	-4,7 (3,82)	-3,3 (3,56)	-4,1 (3,26)

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-3,2 (0,6)	-3,4 (0,9)	-4,5 (0,9)	-4,8 (0,9)	-3,2(0,9)	-4,0(0,9)
LSM отличие (SE)[a]		-0,2 (1,1)	-1,2 (1,1)	-1,5 (1,1)	0,0 (1,1)	-0,7 (1,1)
45 минут после введения дозы						
Среднее значение (SD)	14,5 (4,88)	13,8 (3,15)	12,4 (5,41)	11,3 (4,80)	13,3 (4,66)	11,1 (5,08)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-3,6 (4,14)	-3,7 (2,83)	-5,1 (5,11)	-6,1 (5,13)	-5,1 (4,92)	-7,2 (4,73)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-3,6 (0,7)	-3,8 (1,0)	-5,2 (1,0)	-6,2 (1,0)	-5,0 (1,0)	-7,1 (1,0)
LSM отличие (SE)[a]		-0,2 (1,2)	-1,6 (1,2)	-2,6 (1,2)	-1,4 (1,2)	-3,5 (1,2)
1 час после введения дозы						
Среднее значение (SD)	14,0 (4,65)	13,0 (4,33)	11,4 (5,40)	10,9 (5,03)	10,9 (5,29)	9,2 (4,08)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-4,1 (4,29)	-4,5 (3,67)	-6,1 (5,49)	-6,5 (5,28)	-7,4 (5,48)	-9,1 (4,58)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,0, 0,7	-4,6 (1,1)	-6,2 (1,1)	-6,6 (1,1)	-7,3 (1,1)	-9,0 (1,1)
LSM отличие (SE)[a]		-0,6 (1,3)	-2,2 (1,3)	-2,6 (1,3)	-3,3 (1,3)	-5,0 (1,3)
P-значение[b]		0,6647	0,0968	0,0488	0,0130	0,0002
1,5 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	13,8 (4,62)	12,1 (4,13)	11,3 (5,26)	10,8 (5,81)	10,8 (5,52)	7,8 (3,05)

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-4,3 (4,43)	-5,4 (3,96)	-6,2 (5,24)	-6,6 (6,05)	-7,5 (5,57)	-10,4 (4,38)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,3 (0,7)	-5,5 (1,1)	-6,3 (1,1)	-6,7 (1,1)	-7,4 (1,1)	-10,4 (1,1)
LSM отличие (SE)[a]		-1,2 (1,3)	-2,0 (1,3)	-2,4 (1,3)	-3,1 (1,3)	-6,1 (1,3)
P-значение[b]		0,3661	0,1279	0,0743	0,0199	<0,0001
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	13,6 (4,56)	11,0 (3,87)	11,4 (5,07)	10,1 (5,45)	9,1 (4,20)	7,4 (2,68)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-4,5 (4,58)	-6,5 (3,91)	-6,1 (5,09)	-7,3 (5,70)	-9,2 (4,47)	-10,8 (3,15)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,5 (0,7)	-6,6 (1,0)	-6,1 (1,0)	-7,4 (1,0)	-9,1 (1,0)	-10,8 (1,0)
LSM отличие (SE)[a]		-2,1 (1,2)	-1,7 (1,2)	-2,9 (1,2)	-4,6 (1,2)	-6,3 (1,2)
P-значение[b]		0,0933	0,1850	0,0210	0,0003	<0,0001
4 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	13,7 (4,13)	9,4 (3,90)	11,2 (5,11)	10,2 (5,12)	9,1 (3,69)	7,3 (2,54)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-4,4 (4,44)	-8,1 (4,32)	-6,3 (5,22)	-7,2 (5,48)	-9,2 (4,02)	-10,9 (3,61)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,3 (0,7)	-8,1(1,0)	-6,4(1,0)	-7,3 (1,0)	-9,1 (1,0)	-10,9 (1,0)
LSM отличие (SE)[a]		-3,8 (1,2)	-2,1 (1,2)	-2,9 (1,2)	-4,8 (1,2)	-6,5 (1,2)

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином				
		20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
P-значение[b]		0,0022	0,0895	0,0172	0,0001	<0,0001
6 часов после введения дозы						
Среднее значение (SD)	13,1 (4,22)	10,0 (4,00)	11,9 (5,21)	10,1 (4,90)	9,3 (4,23)	7,2 (2,51)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-5,0 (4,79)	-7,5 (4,03)	-5,6 (5,19)	-7,3 (5,30)	-9,1 (5,00)	-11,1 (3,47)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,9 (0,7)	-7,6 (1,1)	-5,6 (1,1)	-7,4 (1,1)	-9,0 (1,1)	-11,0 (1,1)
LSM отличие (SE)[a]		-2,7 (1,3)	-0,7 (1,3)	-2,5 (1,3)	-4,0 (1,3)	-6,0 (1,3)
P-значение[b]		0,0375	0,5752	0,0490	0,0018	<0,0001
24 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	13,5 (3,91)	11,4 (3,58)	13,6 (4,10)	11,3 (4,18)	12,8 (3,59)	9,4 (4,82)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-4,6 (4,03)	-6,1 (4,23)	-3,9 (4,34)	-6,1 (4,50)	-5,6 (3,29)	-8,9 (3,53)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-4,6 (0,6)	-6,2 (0,9)	-4,0 (0,9)	-6,2 (0,9)	-5,5 (0,9)	-8,8 (0,9)
LSM отличие (SE)[a]		-1,6 (1,1)	0,6 (1,1)	-1,6 (1,1)	-0,9 (1,1)	-4,2 (1,1)
P-значение[b]		0,1464	0,5697	0,1407	0,4310	0,0002

Примечание: количество субъектов для всех моментов времени составляло 18 субъектов для каждой группы лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином и 45 субъектов для группы плацебо

a Лечебный эффект между сублингвальной пленкой с дексмедетомидином и плацебо

b - p-значение, сравнивающее сублингвальную пленку с дексмедетомидином и плацебо

[01011] Анализ ответчиков PEC: Доля ответчиков, определенных как те, у кого общий балл PEC снизился на 40 % по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы, была наибольшей в группе, получавшей 180 мкг (94,4 % [P < 0,0001] для 180 мкг, 68,8 % [P = 0,0158] для 120 мкг, 58,8% для 80 мкг [P = 0,0759]) и значительно выше, чем при применении плацебо (31% ответчиков) (Таблица 13 и Фиг. 2). Частота ответа при приеме 180 мкг была значительно выше, чем при применении плацебо, начиная с 45 минут после введения дозы (44,4% против 16,7% соответственно), продолжала увеличиваться через 2 часа (до 94,4% через 4 и 6 часов) и сохранялась по меньшей мере в течение 24 часов после введения дозы (83,3% против 17,5% соответственно). Наконец, длительность успокаивающего действия дозы 180 мкг была заметно продлена с устойчивым статистически значимым снижением балла PEC, очевидным через 24 часа. После разовой дозы в группе, получавшей 180 мкг, 83,3% субъектов сохраняли ответ через 24 часа со средним снижением балла PEC на -8,9 (среднее CFB) по сравнению с 37,5% в группе, получавшей 120 мкг (-5,6 среднее CFB) и 43,8% в группе, получавшей 80 мкг (-6,1 среднее CFB. Частота ответа с течением времени для групп 80 мкг и 120 мкг была высокой и одинаковой между 2 группами (Таблица 13 и Фиг. 2).

.

[01012] Таблица 13: Процент ответчиков по баллам PEC (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

		Сублингвальная пленка с дексмедетомидином				
Момент времени Статистика	**Плацебо (N=45)**	**20 мкг (N=18)**	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
10 минут после введения дозы						
Процент ответчиков	11,9%	0%	12,5%	5,9%	6,3%	5,6%
20 минут после введения дозы						
Процент ответчиков	14,3%	0%	25,0%	23,5%	6,3%	5,6%
30 минут после введения дозы						

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Процент ответчиков	21,4%	11,8%	37,5%	23,5%	12,5%	11,1%
45 минут после введения дозы						
Процент ответчиков	16,7%	17,6%	37,5%	41,2%	25,0%	44,4%
1 час после введения дозы						
Процент ответчиков	21,4%	29,4%	43,8%	58,8%	56,3%	55,6%
P-значение[a]		0,5178	0,1091	0,0120	0,0236	0,0150
1,5 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	26,2%	41,2%	56,3%	52,9%	50,0%	77,8%
P-значение[a]		0,3505	0,0612	0,0699	0,1190	0,0004
2 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	31,0%	58,8%	43,8%	58,8%	68,8%	94,4%
P-значение[a]		0,0759	0,3735	0,0759	0,0158	<0,0001
4 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	21,4%	64,7%	50,0%	64,7%	68,8%	94,4%
P-значение[a]		0,0024	0,0519	0,0024	0,0015	<0,0001
6 часов после введения дозы						
Процент ответчиков	28,6%	64,7%	43,8%	58,8%	68,8%	94,4%
P-значение[a]		0,0173	0,3510	0,0399	0,0075	<0,0001
24 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	17,5%	43,8%	26,7%	43,8%	37,5%	83,3%
P-значение[a]		0,0838	0,4676	0,0838	0,1610	<0,0001

Ответчик определяется как субъект, у которого после введения дозы достигнуто снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

Количество субъектов, которые не имели отсутствующие данные в группах лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином составляло: 18 (180 мкг), 17 (20 мкг и

80 мкг) и 16 (60 мкг и 120 мкг); 42 субъекта в группе плацебо не имели отсутствующих данных.

а P-значение основано на сравнении сублингвальной пленки дексмедетомидина с плацебо с помощью точного теста Фишера

[01013] PANSS-EC (баллы подшкалы из 5 пунктов): баллы подшкалы PEC из 5 пунктов, связанные с ажитацией (т.е. ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебностью, отказ от сотрудничества и возбуждение), обобщены в Таблице 14. Через 2 часа после введения дозы наблюдались значительные улучшения (т.е. снижение) относительно исходного уровня во баллах всех 5 подшкал PEC в группах 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг по сравнению с плацебо; за исключением «возбуждения» в группе 80 мкг.

[01014] Таблица 14. Изменение по сравнению с исходным уровнем пунктов подшкалы PANSS-EC через 2 часа после введения дозы у пациентов с шизофренией (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

PANNS-EC подшкала Статистика	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Ослабление контроля импульсивности						
Исходный уровень, среднее значение (SD)	3,5 (0,63)	3,5 (0,62)	3,5 (0,62)	3,3 (0,49)	3,4 (0,50)	3,4 (0,70)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	2,7 (0,87)	2,1 (1,13)	2,2 (1,11)	1,9 (1,06)	1,7 (0,75)	1,4 (0,70)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-0,8 (0,89)	-1,4 (1,14)	-1,3 (1,13)	-1,4 (1,04)	-1,7 (1,03)	-2,0 (0,91)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-0,8 (0,1)	-1,4 (0,2)	-1,3 (0,2)	-1,4 (0,2)	-1,7 (0,2)	-2,0 (0,2)
LSM отличие (SE)[a]		-0,6 (0,3)	-0,5 (0,3)	-0,6 (0,3)	-0,9 (0,3)	-1,2 (0,3)
p-значение		0,0307	0,0810	0,0178	0,0009	<0,0001
Напряжение						

PANNS-EC подшкала Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Исходный уровень, среднее значение (SD)	4,0 (0,64)	3,8 (0,65)	3,6 (0,92)	3,8 (0,71)	4,1 (0,47)	4,1 (0,87)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,0 (1,13)	2,4 (1,15)	2,3 (1,32)	2,1 (1,23)	1,9 (1,06)	1,5 (0,71)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-1,0 (1,24)	-1,3 (1,14)	-1,3 (1,19)	-1,7 (1,45)	-2,2 (0,92)	-2,6 (1,04)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-0,9 (0,2)	-0,5 (0,3)	-0,5 (0,3)	-0,8 (0,3)	-1,2 (0,3)	-1,6 (0,3)
LSM отличие (SE)a		-0,5 (0,3)	-0,5 (0,3)	-0,8 (0,3)	-1,2 (0,3)	-1,6 (0,3)
p-значение		0,1397	0,0947	0,0085	0,0002	<0,0001
Враждебность						
Исходный уровень, среднее значение (SD)	3,5 (0,73)	3,5 (0,62)	3,6 (0,70)	3,3 (0,77)	3,6 (0,62)	3,6 (0,61)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	2,6 (1,12)	2,2 (0,71)	2,4 (1,04)	1,9 (1,11)	1,8 (0,79)	1,4 (0,51)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-0,9 (1,11)	-1,3 (0,84)	-1,2 (1,15)	-1,4 (1,14)	-1,7 (1,18)	-2,2 (0,71)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-0,9 (0,1)	-1,3 (0,2)	-1,1 (0,2)	-1,5 (0,2)	-1,7 (0,2)	-2,1 (0,2)
LSM отличие (SE)a		-0,4 (0,3)	-0,2 (0,3)	-0,6 (0,3)	-0,8 (0,3)	-1,2 (0,3)
p-значение		0,0973	0,3609	0,0272	0,0029	<0,0001
Отказ от сотрудничества						
Исходный уровень, среднее значение (SD)	3,3 (0,72)	3,2 (0,81)	3,3 (0,83)	3,4 (0,92)	3,4 (0,70)	3,2 (0,81)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	2,5 (0,97)	2,0 (0,84)	2,2 (0,94)	2,0 (1,24)	1,7 (0,91)	1,4 (0,62)

PANNS-EC подшкала Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-0,8 (0,98)	-1,2 (1,06)	-1,1 (1,11)	-1,4 (1,33)	-1,8 (1,06)	-1,8 (0,81)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-0,8 (0,1)	-1,3 (0,2)	-1,1 (0,2)	-1,4 (0,2)	-1,7 (0,2)	-1,8 (0,2)
LSM отличие (SE)a		-0,5 (0,3)	-0,3 (0,3)	-0,6 (0,3)	-1,0 (0,3)	-1,0 (0,3)
p-значение		0,0669	0,2607	0,0268	0,0004	0,0001
Возбуждение						
Исходный уровень, среднее значение (SD)	3,8 (0,64)	3,5 (0,62)	3,6 (0,70)	3,5 (0,62)	3,8 (0,71)	3,9 (0,64)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	2,7 (1,07)	2,3 (0,83)	2,3 (1,24)	2,1 (1,37)	1,9 (1,06)	1,6 (0,70)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)	-1,1 (1,11)	-1,2 (0,88)	-1,2 (1,22)	-1,4 (1,46)	-1,9 (1,02)	-2,3 (0,77)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)	-1,1 (0,2)	-1,3 (0,2)	-1,3 (0,2)	-1,5 (0,2)	-1,8 (0,2)	-2,2 (0,2)
LSM отличие (SE)a		-0,2 (0,3)	-0,2 (0,3)	-0,4 (0,3)	-0,8 (0,3)	-1,2 (0,3)
p-значение		0,3967	0,4394	0,1577	0,0081	<0,0001

[01015] Вторичные определяемые параметры эффективности:

[01016] Изменения вторичных показателей эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

[01017] Баллы ACES: вторичной целью этого исследования была оценка продолжительности успокаивающего эффекта сублингвального препарата

дексмедетомидина в форме тонкой пленки с помощью Шкалы оценки ажитации и спокойствия (ACES), проведенная перед приемом, через 2 часа и через 4 часа после приема первой дозы. Оценка по шкале ACES соответствовала анализу основного определяемого параметра эффективности и имела статистическую значимость в отношении успокоения, измеренного с помощью шкалы ACES через два часа, по сравнению с плацебо в трех самых высоких оцениваемых дозах (80 мкг; p=0,0150), (120 мкг; p= 0,0003) и (180 мкг; p<0,0001). Через 2 часа после введения дозы субъекты в группах лечения 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг продемонстрировали значимо более выраженные улучшения по сравнению с плацебо по шкале ACES (+2,3 [P = 0,0150], +3,1 [P = 0,0003] и +4,2 [P = <0,0001] соответственно по сравнению с плацебо +1,2). Улучшения через 4 часа после введения дозы были схожими (+2,1 [P = 0,0252], +3,2 [P = <0,0001] и +4,1 [P = <0,0001], при применении плацебо +1,1). (Таблица 15 и Фиг. 3). Касательно успокаивающего эффекта (измеряемого по шкале ACES), средние баллы в группах 120 мкг и 180 мкг увеличились от около 2 «умеренная ажитация» на исходном уровне до 5,1 «легкое спокойствие» и 6,2 «умеренное спокойствие» соответственно через 2 часа после введения дозы по сравнению с баллом 3,4 балла «легкая ажитация» в группе плацебо. Улучшение спокойствия в группах было статистически значимым со значениями P 0,0003 и <0,0001 соответственно по сравнению с плацебо (Таблица 15).

[01018] Время до исчезновения ажитации: процент субъектов, достигших балла ACES по меньшей мере 4 (норма)) через 2 и 4 часа после введения дозы, приведен на Фиг. 3. Через 2 и 4 часа после введения дозы процент субъектов, достигших балла ACES по меньшей мере 4, что указывало на разрешение ажитации, был значимо выше в группе 120 мкг (72,2% [P = 0,0045] и 77,8% [P = 0,0016] соответственно) и в группе 180 мкг (88,9% [P <0,0001] и 83,3% [P = 0,0002] соответственно) по сравнению с группой плацебо (31,1% через 2 и 4 часа после введения дозы). Касательно седативного эффекта (измеряемого по шкале ACES), полученные результаты продемонстрировали, что в общей сложности 9 субъектов в группах лечения имели балл 8 «глубокий сон» через 2 часа и/или 4 часа после введения дозы, однако ни один субъект ни в одной группе лечения не имел балла 9 «сон без пробуждения». (Таблица 16). Успокаивающий эффект сохранялся по меньшей мере 6 часов, о чем свидетельствует отделение от плацебо для групп доз 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг.

[01019] Таблица 15. Изменение балла ACES по сравнению с исходным уровнем через 2 и 4 часа после введения дозы (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Время после введения дозы	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Исходный уровень, n						
Среднее значение (SD)	2,1 (0,55)	2,3 (0,49)	2,2 (0,55)	2,2 (0,55)	2,0 (0,34)	1,9 (0,54)
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,4 (1,55)	3,8 (1,11)	4,2 (1,70)	4,6 (2,25)	5,1 (2,05)	6,2 (1,58)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)[a]	1,2 (1,46)	1,4 (1,29)	2,0 (1,71)	2,3 (2,43)	3,1 (2,03)	4,2 (1,83)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)[b]	1,2 (0,3)	1,6 (0,4)	2,1 (0,4)	2,4 (0,4)	3,0 (0,4)	4,1 (0,4)
LSM отличие (SE)[c]		0,4 (0,5)	0,8 (0,5)	1,2 (0,5)	1,8 (0,5)	2,9 (0,5)
p-значение[d]		0,4371	0,0795	0,0150	0,0003	<0,0001
4 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,2 (1,42)	4,4 (1,54)	3,9 (1,76)	4,3 (2,22)	5,2 (1,72)	6,0 (1,75)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, среднее значение (SD)[a]	1,1 (1,40)	2,1 (1,53)	1,7 (1,81)	2,1 (2,19)	3,2 (1,69)	4,1 (2,04)
Изменение по сравнению с исходным уровнем, LS среднее значение (SE)[b]	1,1 (0,3)	2,3 (0,4)	1,8 (0,4)	2,2 (0,4)	3,1 (0,4)	3,9 (0,4)
LSM отличие (SE)[c]		1,2 (0,5)	0,7 (0,5)	1,1 (0,5)	2,0 (0,5)	2,8 (0,5)
p-значение[d]		0,0164	0,1524	0,0252	<0,0001	<0,0001

a Изменение по сравнению с исходным (до введения дозы) балла ACES с положительными значениями в пользу улучшения.

b Наименьшее квадратичное среднее и стандартная ошибка на группу лечения.

c Эффект лечения: разность средних наименьших квадратов, стандартная ошибка и 95% доверительные интервалы между сублингвальной пленкой с дексмедетомидином и плацебо.

d p-значение, сравнивающее сублингвальную пленку с дексмедетомидином и плацебо

[01020] Таблица 16: Доля субъектов с баллами по шкале ACES 8 (глубокий сон) или 9 (сон без пробуждения) для всех дозовых групп

Балл ACES	**Дозовая группа**	**Количество субъектов на исходном уровне**	**Количество субъектов в момент времени 2 ч**	**Количество субъектов в момент времени 4 ч**
Глубокий сон Балл ACES = 8	Плацебо	0	0	0
	20 мкг	0	0	1
	60 мкг	0	0	0
	80 мкг	0	1	1
	120 мкг	0	2	0
	180 мкг	0	2	3
Сон без пробуждения Балл ACES = 9	Плацебо	0	0	0
	20 мкг	0	0	0
	60 мкг	0	0	0
	80 мкг	0	0	0
	120 мкг	0	0	0
	180 мкг	0	0	0

[01021] Баллы CGI-I: Средние баллы CGI-S на исходном уровне были сопоставимы во всех группах лечения (диапазон: от 3,9 до 4,3). Баллы CGI-S указывали на то, что субъекты имели клинические признаки ажитации (т.е. средней тяжести) до введения дозы (Таблица 17). Значимое улучшение состояния ажитации (т.е. более низкие баллы CGI-I) по сравнению с исходным уровнем наблюдались через 1 час после введения дозы в группах, принимавших сублингвальную пленку дексмедетомидина 120 мкг и 180 мкг. Средние значения (SD) составили 2,3 (1,13) и 2,1 (0,87) соответственно по сравнению с 3,0 (0,98) в группе плацебо (Таблица 18). LSM отличия от плацебо составили -0,7 (P = 0,0167) и -0,9 (P = 0,0019) в группах 120 мкг и 180 мкг

соответственно. Значимые улучшения состояния ажитации (т.е. более низкие средние баллы CGI-I) по сравнению с исходным уровнем наблюдались через 2 часа после введения дозы в группе 120 мкг (1,9 [P = 0,0007]) и в группе 180 мкг (1,4 [P <0,0001]), по сравнению со средним баллом 3 в группе плацебо (Таблица 18). LSM отличия от плацебо составили -1,1 (P = 0,0007) и -1,6 (P <0,0001). Значимые улучшения также наблюдались через 4 часа после приема дексмедетомидина 120 мкг и 180 мкг в пленке для сублингвального введения. Процент субъектов, достигших 1 или 2 баллов по шкале CGI-I («очень сильное улучшение» или «сильное улучшение») через 2 часа после введения дозы, был значительно выше в группе, получавшей 120 мкг (66,7% [P = 0,0125]), и в группе, получавшей 180 мкг (94,4% [P < 0,0001]) по сравнению с плацебо (31,0%). Значимые улучшения также наблюдались через 1 час и через 4 часа после введения дозы в обеих группах лечения (Таблица 19 и Фиг. 4).

[01022] Таблица 17: Средние баллы по шкале CGI-S на исходном уровне (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Момент времени Статистика	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Количество субъектов	45	18	18	18	18	18
Исходный уровень (до введения дозы)						
Среднее значение (SD)	4,2 (0,44)	3,9 (0,47)	4,1 (0,68)	4,1 (0,32)	4,3 (0,57)	4,3 (0,46)
Минимальное - максимальное	3,0 – 5,0	3,0 – 5,0	3,0 – 5,0	4,0 – 5,0	3,0 – 5,0	4,0 – 5,0

[01023] . Таблица 18: Обобщение изменений по сравнению с исходным уровнем в баллах по шкале CGI-I (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Момент времени Статистика	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Количество субъектов	45	18	18	18	18	18

Момент времени Статистика	Плацебо (N=45)	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином 20 мкг (N=18)	60 мкг (N=18)	80 мкг (N=18)	120 мкг (N=18)	180 мкг (N=18)
30 минут после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,1 (1,04)	3,1 (0,76)	2,8 (1,15)	3,2 (1,15)	3,1 (0,76)	3,1 (0,76)
LS среднее (SE) [a]	3,2 (0,1)	3,1 (0,2)	2,8 (0,2)	3,2 (0,2)	3,1 (0,2)	3,1 (0,2)
LSM отличие (SE)[b]		-0,1 (0,3)	-0,4 (0,3)	-0,0 (0,3)	-0,1 (0,3)	-0,1 (0,3)
P-значение[c]		0,7431	0,1778	0,9022	0,7431	0,7431
1 час после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,0 (0,98)	2,9 (0,83)	2,4 (1,20)	2,8 (1,42)	2,3 (1,13)	2,1 (0,87)
LS среднее (SE)[a]	3,0 (0,2)	2,9 (0,3)	2,4 (0,3)	2,8 (0,3)	2,3 (0,3)	2,1 (0,3)
LSM отличие (SE)[b]		-0,1 (0,3)	-0,6 (0,3)	-0,2 (0,3)	-0,7 (0,3)	-0,9 (0,3)
P-значение[c]		0,7098	0,0645	0,5769	0,0167	0,0019
2 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,0 (1,09)	2,4 (0,98)	2,3 (1,13)	2,6 (1,54)	1,9 (1,00)	1,4 (0,61)
LS среднее (SE) [a]	3,0 (0,2)	2,4 (0,3)	2,3 (0,3)	2,6 (0,3)	1,9 (0,3)	1,4 (0,3)
LSM отличие (SE)[b]		-0,6 (0,3)	-0,7 (0,3)	-0,4 (0,3)	-1,1 (0,3)	-1,6 (0,3)
P-значение[c]		0,0701	0,0190	0,2034	0,0007	<0,0001
4 часа после введения дозы						
Среднее значение (SD)	3,0 (1,08)	2,4 (0,92)	2,8 (1,22)	2,6 (1,60)	1,8 (0,73)	1,4 (0,62)
LS среднее (SE) [a]	3,0 (0,2)	2,4 (0,3)	2,8 (0,3)	2,7 (0,3)	1,8 (0,3)	1,4 (0,3)
LSM отличие (SE)[b]		-0,6 (0,3)	-0,2 (0,3)	-0,3 (0,3)	-1,2 (0,3)	-1,5 (0,3)
P-значение[c]		0,0516	0,5071	0,4139	0,0001	<0,0001

Шкала общего клинического впечатления об улучшении, баллы варьируются от 1 (очень сильное улучшение) до 7 (сильное улучшение).

Тестовые статистические данные и оценки получали из ограниченной модели смешанных эффектов для многократных измерений с максимальной вероятностью изменения для наблюдаемых значений с моментом времени и ее взаимодействия с

группой лечения в виде повторных измерений с применением неструктурированной ковариационной структуры.

a Наименьшее квадратичное среднее и стандартная ошибка на группу лечения. Соответствующие оценки для группы плацебо не включены, поскольку они различаются в зависимости от сравниваемой группы, принимавшей сублингвальную пленку с дексмедетомидином.

b Эффект лечения: разность средних наименьших квадратов, стандартная ошибка и 95% доверительные интервалы между сублингвальной пленкой с дексмедетомидином и плацебо

c p-значение, сравнивающее сублингвальную пленку с дексмедетомидином и плацебо

[01024] Таблица 19. Процент ответчиков по шкале CGI-I с течением времени (Совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Момент времени Статистика	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
30 минут после введения дозы						
Процент ответчиков	22,2%	22,2%	38,9%	27,8%	22,2%	22,2%
P-значение[a]		1,000	0,2158	0,7457	1,000	1,000
1 час после введения дозы						
Процент ответчиков	24,4%	38,9%	44,4%	44,4%	55,6%	72,2%
P-значение[a]		0,3549	0,1383	0,1383	0,0361	0,0011
2 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	31,1%	55,6%	55,6%	50,0%	66,7%	94,4%
P-значение[a]		0,0896	0,0896	0,2462	0,0125	<0,0001
4 часа после введения дозы						
Процент ответчиков	32,6%	55,6%	44,4%	57,1%	83,3%	94,4%
P-значение[a]		0,1499	0,3968	0,1231	0,0005	<0,0001

а Р-значение основано на сравнении сублингвальной пленки дексмедетомидина с плацебо с помощью точного теста Фишера

[01025] Фармакокинетические результаты:

[01026] Фармакокинетический анализ проводили с применением валидированной программы Phoenix® WinNonlin® версии 8.1. Также проводили некомпартментальный анализ на основе окончательных проверенных данных, которые включали в общей сложности 135 участников в 5 когортах, получавших сублингвальную пленку дексмедетомидина 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг (1 пленка по 20 мкг и 1 пленка по 60 мкг), 120 мкг (2 пленки по 60 мкг) и 180 мкг (3 пленки по 60 мкг). Измеряемые концентрации дексмедетомидина наблюдались в первом собранном образце плазмы после введения дозы (1 час) для всех уровней доз и приведены в Таблице 20. Измеряемых концентраций перед приемом (0 ч) при любом уровне дозы не было. Измеряемые концентрации дексмедетомидина наблюдались до 8 часов для всех уровней доз с измеримыми концентрациями через 24 часа у некоторых субъектов при каждом уровне дозы (Таблица 20; Фиг. 5А и 5В). Сублингвальная пленка с дексмедетомидином быстро всасывается, при этом максимальная концентрация достигается в среднем через около 2,5 часа после приема. Медиана Tmax варьировалась от 1,50 до 2,31 ч, тогда как медиана t1/2 варьировалась от 2,36 до 3,06 ч для 5 уровней доз. Экспозиция (Cmax и AUC) увеличивалась примерно пропорционально дозе в пределах исследуемого диапазона доз (20 мкг – 180 мкг) после однократного приема. Медиана Cmax варьировалась от около 40 нг/л до около 500 нг/л. После всасывания препарат выводится с периодом полувыведения около 3 часов, который был одинаковым для разных дозовых групп. В группе с дозой 20 мкг, 8 из 18 субъектов получили вторую дозу сублингвальной пленки с дексмедетомидином, при этом экспозиция (Cmax и AUC) была примерно в 2 раза выше по сравнению с группой, которая не принимала повторную дозу

[01027] Наблюдаемая экспозиция после разовой дозы 180 мкг (среднее значение Cmax: 379 нг/л; среднее значение AUC 2881 нг/л) (Таблица 20) была значительно ниже среднего значения экспозиции (при оценке PRECEDEX® в одобренной в/в дозе): Cmax:

1339 нг/л; AUC: 31713 нг.ч/л (PKPD18-1054) с максимальной одобренной дозой дексмедетомидина.

[01028] Таблица 20: Индивидуальная и сводная статистика оценок параметров PK дексмедетомидина в плазме после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином пациентам с шизофренией.

Когорта	Доза (мкг)	Повторная доза	ID субъекта	Cmax (нг/л)	Tmax (ч)	AUClast (ч*нг/л)	AUCinf_obs (ч*нг/л)	t1/2 (ч)
1	20	Нет	01-001	35,54	1,50	224,01	NC	NC
			01-002	38,55	1,50	186,08	NC	3,79
			01-010	59,82	1,00	104,40	NC	2,12
			01-026	14,07	4,02	57,43	NC	NC
			07-015	33,41	1,53	177,60	NC	5,36
			07-030	34,31	2,00	176,11	203,81	2,29
			10-027	35,38	2,00	184,37	NC	3,64
			23-016	69,05	1,48	264,45	NC	2,95
			23-018	40,37	1,97	154,62	186,40	3,17
			23-020	38,49	1,95	190,81	226,26	2,51
			N	**10**	**10**	**10**	**3**	**8**
			Среднее значение	**39,90**	**1,89**	**171,99**	**205,49**	**3,23**
			SD	**15,02**	**0,81**	**57,74**	**19,98**	**1,05**
			CV%	**37,64**	**42,89**	**33,57**	**9,72**	**32,61**
			мин.	**14,07**	**1,00**	**57,43**	**186,40**	**2,12**
			Медиана	**37,02**	**1,74**	**180,99**	**203,81**	**3,06**
			Макс.	**69,05**	**4,02**	**264,45**	**226,26**	**5,36**
			Среднее геометрическое	**37,16**	**1,78**	**160,36**	**204,85**	**3,0 9**
			Геометрическое CV%	**43,89**	**36,99**	**45,49**	**9,72**	**31,23**
1	20	Да	01-009	130,44	2,00	662,46	NC	3,94
			01-013	122,23	2,00	486,82	563,33	2,73
			05-007	49,87	2,50	230,06	NC	4,02
			05-008	66,64	2,12	272,47	304,52	2,00
			05-021	86,86	2,50	410,74	NC	3,10
			05-023	52,29	2,50	236,04	NC	NC
			05-024*	138,69	8,03	1912,52	NC	NC
			07-028	125,70	2,00	476,62	519,25	1,81
			N	**8**	**8**	**8**	**3**	**6**
			Среднее значение	**96,59**	**2,96**	**585,96**	**462,37**	**2,93**

			SD	**36,95**	**2,06**	**556,20**	**138,47**	**0,94**
			CV%	**38,26**	**69,85**	**94,92**	**29. 95**	**31,98**
			мин.	**49,87**	**2,00**	**230,06**	**304,52**	**1,81**
			Медиана	**104,54**	**2,31**	**443,68**	**519,25**	**2,91**
			Макс.	**138,69**	**8,03**	**1912,52**	**563,33**	**4,02**
			Среднее геометрическое	**89,71**	**2,61**	**453,42**	**446,60**	**2,80**
			Геометрическое CV%	**44,50**	**49,35**	**78,77**	**34,37**	**34,49**
2	60	Нет	01-044	93,67	1,00	442,23	NC	3,10
			01-047	73,42	1,00	265,85	293,67	2,23
			01-055	113,35	1,50	474,46	562,60	2,87
			01-056	154,79	1,50	413,53	428,64	1,48
			03-036	83,52	1,55	347,11	369,07	1,62
			05-050	121,52	1,00	355,87	381,27	1,84
			05-052	105,84	1,50	330,30	369,14	2,36
			06-033	253,14	1,45	737,87	834,44	2,27
			06-034	206,42	1,53	887,27	1007,71	2,35
			06-041	144,27	2,07	1714,29	1882,10	6,98
			06-043	186,40	1,02	748,96	877,63	2,53
			07-048	201,12	0,98	874,85	1030,25	2,81
			08-046*	93,22	2,00	346,61	NC	NC
			09-042	146,17	3,95	2072,02	2195,38	5,43
			10-032	136,25	1,50	650,22	NC	NC
			10-035	127,27	1,50	519,54	616,68	2,78
			10-039	144,93	1,00	603,55	691,00	2,27
			10-045	127,30	1,50	495,69	548,50	2,30
			N	**18**	**18**	**18**	**15**	**16**
			Среднее значение	**139,59**	**1,53**	**680,71**	**805,85**	**2,83**
			SD	**47,22**	**0,69**	**481,66**	**555,95**	**1,42**
			CV%	**33,83**	**45,0**	**70,76**	**68,89**	**50,15**
			мин.	**73,42**	**0,98**	**265,85**	**293,67**	**1,48**
			Медиана	**131,78**	**1,50**	**507,61**	**616,68**	**2,36**
			Макс.	**253,14**	**3,95**	**2072,02**	**2195,38**	**6,98**

			Среднее геометрическое	**132,56**	**1,43**	**575,95**	**674,14**	**2,60**
			Геометрическое CV%	**33,88**	**36,02**	**59,93**	**65,01**	**40,94**
3	**120**	Нет	01-059	128,89	2,00	1143,72	1192,51	5,28
			01-062	380,78	2,00	2927,15	2958,80	3,64
			01-065	393,58	4,00	3935,47	4063,95	4,62
			01-080	316,57	1,00	1536,77	1538,84	2,60
			01-082	315,51	4,00	4156,65	4371,55	5,32
			01-086	201,58	1,00	915,85	918,48	2,56
			03-068	308,19	1,02	1039,39	1039,79	2,02
			06-077	108,84	3,82	585,94	586,93	2,59
			06-078	228,53	1,47	NC	NC	NC
			06-083	154,65	1,47	592,96	593,28	2,01
			06-084	160,33	1,47	682,91	683,47	2,59
			07-066	366,09	2,00	3920,86	4012,15	4,35
			10-063	184,22	2,00	NC	NC	3,50
			10-076	149,11	2,00	990,19	989,76	2,81
			23-069	286,88	2,00	1230,19	1230,90	1,98
			23-070	243,63	1,52	NC	NC	3,21
			23-073*	125,62	4,00	NC	NC	NC
			23-074	233,12	1,55	1162,59	1166,09	2,83
			N	**18**	**18**	**18**	**14**	**16**
			Среднее значение	**238,12**	**2,13**	**1513,91**	**1810,47**	**3,25**
			SD	**92,98**	**1,06**	**1264,13**	**1395,65**	**1,1**
			CV%	**39,05**	**50,03**	**83,50**	**77,09**	**34,27**
			мин.	**108,84**	**1,00**	**499,50**	**586,93**	**1,98**
			Медиана	**230,83**	**2,00**	**970,38**	**1179,30**	**2,82**
			Макс.	**393,58**	**4,00**	**4158,05**	**4371,55**	**5,32**
			Среднее геометрическое	**220,53**	**1,91**	**1169,33**	**1411,79**	**3,08**
			Геометрическое CV%	**42,89**	**49,10**	**78,73**	**81,15**	**33,71**
4	180	Нет	01-089	490,60	1,00	5498,99	5592,92	3,92
			01-097	636,45	1,50	2508,31	2676,44	1,76

			01-105	685,45	1,00	2628,09	3126,77	2,73
			01-111*	88,10	8,00	1311,33	NC	NC
			05-088	127,77	1,02	520,53	569,19	2,03
			05-098	563,94	1,47	2435,38	2644,08	1,86
			05-100	487,88	1,47	4630,43	4705,04	3,90
			06-091	592,99	3,98	6835,79	7310,47	5,92
			06-093	406,57	2,07	2173,00	NC	3,22
			07-095*	443,70	2,00	1911,81	NC	NC
			10-090	546,65	2,00	3808,10	NC	5,19
			10-123	797,37	1,50	8928,20	9468,70	5,80
			10-127	640,01	2,00	2444,45	2746,20	2,30
			10-129	483,07	2,00	3578,09	4340,66	9,65
			23-103	225,12	1,98	1034,07	1140,28	1,90
			23-104	227,51	1,97	1086,53	NC	2,94
			23-125	237,95	1,98	943,23	1049,33	2,10
			23-126	224,88	1,98	1243,11	NC	2,84
			N	**18**	**18**	**18**	**12**	**16**
			Среднее значение	**439,22**	**2,16**	**2973,31**	**3780,85**	**3,63**
			SD	**206,41**	**1,60**	**2255,10**	**2663,22**	**2,12**
			CV%	**46,99**	**73,99**	**75,84**	**70,44**	**58,29**
			мин.	**88,10**	**1,00**	**520,53**	**569,19**	**1,76**
			Медиана	**485,48**	**1,98**	**2439,91**	**2936,49**	**2,89**
			Макс.	**797,37**	**8,00**	**8928,20**	**9468,70**	**9,65**
			Среднее геометрическое	**379,13**	**1,87**	**2294,38**	**2881,18**	**3,20**
			Геометрическое CV%	**68,19**	**52,19**	**87,67**	**100,34**	**53,08**
5	80	Нет	01-144	160,18	2,00	784,24	917,99	2,49
			02-133	142,99	2,03	747,42	886,35	2,41
			02-142	222,79	2,00	2480,66	2594,62	5,37
			03-112	68,41	1,55	416,50	NC	NC
			03-114	70,46	1,03	244,38	NC	NC
			03-120	107,00	1,53	450,79	531,82	2,67
			03-134	135,30	1,55	759,89	894,79	2,57

			08-092	167,57	1,88	938,26	NC	NC
			08-094	199,63	1,45	684,60	737,33	1,88
			08-109	102,29	1,50	561,56	NC	3,12
			09-137	151,89	2,25	635,19	767,51	3,07
			20-115	224,70	1,22	1114,91	1366,03	2,72
			20-138	175,94	4,32	2218,17	2334,99	5,33
			20-140	182,32	1,58	659,20	702,28	1,78
			20-141	253,29	1,20	888,38	NC	4,75
			22-131	184,62	2,12	1020,28	NC	2,96
			24-116	315,11	1,53	1145,23	1305,66	2,53
			24-130	139,94	4,03	1325,85	1375,38	4,93
			N	**18**	**18**	**18**	**12**	**15**
			Среднее значение	**166,91**	**1,93**	**948,64**	**1201,23**	**3,24**
			SD	**62,75**	**0,88**	**579,45**	**651,50**	**1,22**
			CV%	**37,59**	**45,71**	**61,08**	**54,24**	**37,76**
			мин.	**68,41**	**1,03**	**244,38**	**531,82**	**1,78**
			Медиана	**163,88**	**1,57**	**772,07**	**906,39**	**2,72**
			Макс.	**315,11**	**4,32**	**2480,66**	**2594,62**	**5,37**
			Среднее геометрическое	**155,27**	**1,79**	**816,58**	**1071,37**	**3,05**
			Геометрическое CV%	**42,27**	**38,50**	**60,56**	**51,21**	**36,76**

[01029] 3.Безопасность и переносимость:

[01030] Сублингвальная пленка с дексмедетомидином (составы по Примеру 1 и 2) хорошо переносилась и имела надлежащий профиль безопасности при лечении субъектов с ажитацией. В Таблицах 21 и 22 приведены данные субъектов, у которых возникло по меньшей мере 1 нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE), по группам лечения для совокупности пациентов для оценки безопасности. В общей сложности, у 55 субъектов (40,7% [55/135]) было зарегистрировано по меньшей мере 1 TEAE. Доля субъектов, у которых возникли TEAE, была одинаковой в группах доз 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг (55,6%, 66,7% и 66,7% соответственно). Для сравнения, доля субъектов с TEAE была ниже в группах доз 20 мкг и 60 мкг (27,8% и 33,3%

соответственно) и в группе плацебо (22,2%). Большинство (81,1%) TEAE во всех группах лечения были легкой степени тяжести. Почти все (90,9%) TEAE считались связанными с исследуемым препаратом во всех группах лечения. Ни у одного из субъектов не наблюдалось TEAE, которое было бы расценено как тяжелое по интенсивности. В этом исследовании не было сообщений о летальных исходах, SAE или прекращении лечения из-за AE (Таблицы 21 и 22).

[01031] TEAE, о которых сообщалось в этом исследовании, соответствовали известным распространенным побочным эффектам дексмедетомидина, а именно: сухость во рту, брадикардии, гипотензия и сонливость (Таблица 21).

[01032] Наиболее частым TEAE была сонливость у 26 субъектов, из которых у 20 – легкой степени тяжести, а у 4 - средней степени тяжести. Частота возникновения сонливости в группах составила 16,7% (20 мкг и 60 мкг), 22,2% (120 мкг), 33,3% (80 мкг) и 44,4% (180 мкг); частота в группе плацебо составила 4,4%. Вторым TEAE, о котором наиболее часто сообщалось, была сухость во рту: у 5,6%, 16,7%, 16,7% и 11,1% субъектов в группах 20 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно, по сравнению с 13,3% субъектов в группе плацебо. В группе с дозой 60 мкг о сухости во рту не сообщил ни один субъект. Все случаи сухости во рту были легкой степени тяжести.

[01033] В группах лечения дексмедетомидином гидрохлоридом, TEAE, ассоциированными с показателями жизненно важных функций, были: гипотензия у 6 субъектов (n = 2 [120 мкг], n = 4 [180 мкг]), ортостатическая гипотензия (n = 1 [80 мкг], n = 1 [120 мкг] и n = 1 [180 мкг]) и брадикардия (n = 1 [20 мкг]). У всех субъектов указанные явления разрешились.

[01034] Три нежелательных явления, связанных с лабораторными показателями (общий билирубин в 3 раза выше верхней границы нормы, глюкоза в моче 3+ и белок в моче 4+), наблюдались в каждом соответствующем клиническом центре и оставались неразрешенными в это время. В остальном клинически значимых изменений лабораторных показателей и данных ЭКГ не было. Ни один из результатов физического осмотра не был расценен исследователями как клинически значимый. Ни у одного из субъектов не было нежелательной местной реакции (т.е. местного раздражения) на исследуемый препарат, что было определено при осмотре слизистой оболочки щеки.

[01035] Кроме того, наблюдалось дозозависимое снижение SBP и DBP с максимальными изменениями через 2 часа после приема дозы:

- SBP: -4,6 (9,63), -5,6 (10,85), -8,2 (11,50), -12,1 (20,50) и -14,7 (12,09) mmHg в группах 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и +1,2 (9,23) mmHg в группе плацебо.

- DBP: 0,3 (10,39), -5,3 (7,86), -6,4 (8,05), -7,8 (9,40) и -6,6 (6,41) mmHg в группах 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и +0,2 (7,82) mmHg в группе плацебо.

- HR: -0,1 (6,24), -3,9 (9,13), -0,8 (8,39), -2,2 (13,03) и -10,7 (12,97) bpm в группах 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и -0,8 (8,29) bpm в группе плацебо.

[01036] Кроме того, измерения SBP, DBP и HR в ортостатическом положении проводили после того, как субъект простоял в течение 5 минут.

[01037] Средние изменения по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы для SBP, DBP и HR в положении стоя представлены ниже (Фиг. 7A, 7B и 7C). Эти изменения аналогичны изменениям исходных значений измерений SBP, DP и HR в покое (Фиг. 6A, 6B и 6C). Всего у 3 субъектов (по 1 в каждой дозовой группе 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг) наблюдались TEAE в виде ортостической гипотензии.

[01038] Средние (±SD) изменения SBP, DBP и HR в положении стоя по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы были следующими:

- SBP: -3,1 (8,34), -4,6 (9,04), -12,6 (12,83), -11,9 (16,43) и -15,0 (11,3) mmHg в группах доз 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и +0,5 (8,35) mmHg в группе плацебо.

- DBP : -1,4 (6,97), -4,2 (4,78), -6,7 (8,49), -6,9 (7,86) и -7,1 (8,51) mmHg в группах доз 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и -1,3 (7,36) mmHg в группе плацебо.

- HR: 0,6 (7,92), -4,3 (11,87), -1,1 (10,47), -1,7 (13,98) и -10,4 (10,08) bpm в группах доз 20 мкг, 60 мкг, 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг соответственно и -0,3 (9,88) bpm в группе плацебо.

[01039] Таблица 21: Нежелательные явления, возникшие в ходе лечении, по классам систем органов и предпочтительному термину в течение периода лечения (Совокупность пациентов для оценки безопасности)

Класс систем органов **Предпочтительный термин**	**Плацебо (N=45)**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Любое АЕ	10 (22,2)	5 (27,8)	6 (33,3)	10 (55,6)	12 (66,7)	12 (66,7)
Нарушения со стороны нервной системы	**6 (13,3)**	**4 (22,2)**	**4 (22,2)**	**8 (44,4)**	**9 (50,0)**	**9 (50,0)**
Сонливость	2 (4,4)	3 (16,7)	3 (16,7)	6 (33,3)	4 (22,2)	8 (44,4)
Головная боль	2 (4,4)	1 (5,6)	0	1 (5,6)	3 (16,7)	0
Головокружение	2 (4,4)	0	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	0
Парестезия	0	0	0	1 (5,6)	1 (5,6)	0
Гипоестезия	0	0	1 (5,6)	0	0	0
Седация	0	0	0	0	0	1 (5,6)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**7 (15,6)**	**2 (11,1)**	**1 (5,6)**	**4 (22,2)**	**4 (22,2)**	**2 (11,1)**
Сухость во рту	6 (13,3)	1 (5,6)	0	3 (16,7)	3 (16,7)	2 (11,1)
Запор	0	0	1 (5,6)	1 (5,6)	0	0
Диарея	0	0	0	0	1 (5,6)	0
Диспепсия	0	1 (5,6)	0	0	0	0
Тошнота	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Зубная боль	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Нарушения со стороны сосудов	**0**	**0**	**0**	**1 (5,6)**	**3 (16,7)**	**5 (27,8)**
Гипотензия	0	0	0	0	2 (11,1)	4 (22,2)
Ортостатическая гипотензия	0	0	0	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)

Лабораторные и инструментальные данные	**3 (6,7)**	**0**	**1 (5,6)**	**0**	**1 (5,6)**	**1 (5,6)**
Повышение аланинаминотрансферазы	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Повышение аспартатаминотрансферазы	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Повышение уровня билирубина в крови	0	0	1 (5,6)	0	0	0
Наличие глюкозы в моче	0	0	0	0	1 (5,6)	0
Увеличение частоты сердечных сокращений	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Повышение функциональных проб печени	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Наличие белка в моче	0	0	0	0	0	1 (5,6)
Инфекционные и паразитарные заболевания	1 (2,2)	**0**	**1 (5,6)**	**0**	**1 (5,6)**	**0**
Флегмона	0	0	0	0	1 (5,6)	0
Назофарингит	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Инфекция мочевыводящих путей	0	0	1 (5,6)	0	0	0
Нарушения со стороны сердца	0	**0**	**0**	**0**	**1 (5,6)**	**0**
Брадикардия	0	0	0	0	1 (5,6)	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	0	**0**	**0**	**1 (5,6)**	**0**	**0**
Боль в конечности	0	0	0	1 (5,6)	0	0

[01040] Таблица 22. Обобщенные данные о нежелательных явлениях (Совокупность пациентов для оценки безопасности)

Категория, n (%)	**Плацебо (N=45)**	**Дозовая группа**				
		20 мкг (N=18)	**60 мкг (N=18)**	**80 мкг (N=18)**	**120 мкг (N=18)**	**180 мкг (N=18)**
Любое TEAE	10 (22,2)	5 (27,8)	6 (33,3)	10 (55,6)	12 (66,7)	12 (66,7)

Любое TEAE, связанное с лечением	10 (22,2)	4 (22,2)	5 (27,8)	10 (55,6)	10 (55,6)	11 (61,1)
Тяжесть TEAE						
Легкая	8 (17,8)	5 (27,8)	5 (27,8)	9 (50,0)	11 (61,1)	7 (38,9)
Средняя	2 (4,4)	0	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	5 (27,8)
Тяжелая	0	0	0	0	0	0
Любое SAE	0	0	0	0	0	0
Любое AE, ведущее к прекращению лечения	0	0	0	0	0	0

Сокращения: AE = нежелательные явления; TEAE = нежелательное явление, возникшее во время лечения ; SAE = серьезное нежелательное явление

Проценты основаны на количестве субъектов Совокупности для оценки безопасности в каждой группе лечения. Если у субъекта отмечалось более одного нежелательного явления в категории, субъект учитывался только один раз в этой категории.

[01041] Заключение: Применение сублингвальной пленки с дексмедетомидином значимо уменьшало тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, CGI-I и ACES у пациентов с шизофренией. Основной определяемый критерий эффективности был достигнут в группах лечения 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг, поскольку наблюдалось значимое улучшение общих баллов PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы со средними изменениями -7,3, -9,2 и -10,8 балла соответственно, против -4,5 для плацебо. LSM отличия от плацебо составили -2,9 (P = 0,0210), -4,6 (P = 0,0003) и -6,3 (P <0,0001) для групп 80 мкг, 120 мкг и 180 мкг по сравнению с плацебо. Доля ответчиков (т. е. снижение общего балла PEC на ≥40 %) через 2 часа после введения дозы была значимо выше в группах доз 120 мкг и 180 мкг (68,8 % [P = 0,0158]) и 94,4 % [P < 0,0001] соответственно) по сравнению с плацебо (31,0%). Кроме того, изменения показателей вторичных критериев эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

Пример 4: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование фазы Ib/II с возрастающей дозой для изучения эффективности, фармакокинетики и безопасности сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом при ажитации, ассоциированной с деменцией

[01042] *Основная цель:*

[01043] Описать безопасность и переносимость разовых доз дексмедетомидина гидрохлорида, эффективных при лечении острой ажитации, ассоциированной с деменцией.

[01044] *Вторичная цель:*

1. Описать начало и выраженность успокаивающего эффекта различных доз дексмедетомидина гидрохлорида на симптомы острой ажитации, ассоциированной с деменцией, по сравнению с плацебо.

2. Описать продолжительность успокаивающего эффекта, измеренного с помощью шкал PEC и ACES.

3. Описать профиль переносимости и безопасности дексмедетомидина гидрохлорида, определяемый нежелательными явлениями и показателями жизненно важных функций по сравнению с плацебо.

4. Описать клинические эффекты, измеренные по шкале общего клинического впечатления о тяжести ажитации (CGI-S), а затем по шкале впечатления об улучшении (CGI-I) после введения препарата.

5. Описать частоту ажитации, применяя опросник Коген-Мансфилда для оценки ажитации (CMAI), на исходном уровне, через 1 час и через 2 часа после введения дозы.

6. Определить приблизительное время растворения пленок с дексмедетомидином гидрохлоридом в сублингвальном пространстве.

7. Оценить местную переносимость с помощью осмотра слизистой оболочки щек после применения пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом.

8. Описать фармакокинетику и экспозицию дексмедетомидина при ублингвальном приеме дозы дексмедетомидина гидрохлорида.

[01045] Методология. Это исследование фазы Ib с адаптивным дизайном. Это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с множественной возрастающей дозой, в котором оценивалась эффективность, фармакокинетика, безопасность и переносимость применения дексмедетомидина гидрохлорида у взрослых (65 лет и старше) мужчин и женщин с острой ажитацией, ассоциированной с деменцией.

[01046] В исследовании будет предпринята попытка охарактеризовать диапазон безопасных и переносимых доз по меньшей мере у 30 субъектов (рандомизация активный агент:плацебо составляет 4:1) на уровень дозы, на каждом из трех уровней доз, которые вызывают успокаивающий эффект, измеренный по Питтсбургской шкале оценки ажитации (PAS) (Таблица 23).

[01047] Планируется оценка трех доз 30 мкг, 60 мкг и 90 мкг с возможностью тестирования различных доз на основе переносимости и безопасности. Это дизайн является адаптивным, поскольку дозы, выбранные для тестирования, могут отличаться от указанных на основе анализов безопасности. Дозы ниже или выше можно выбрать для тестирования и повторить до 180 мкг в каждой когорте. Пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом можно разделить пополам, если это необходимо для обеспечения половинной дозы. За исключением когорты первой дозы (30 мкг), каждый последующий уровень дозы будет утвержден после анализа безопасности в когорте с предыдущем уровнем дозы. Введение дозы можно повторить в случае стойкой или рецидивирующей ажитации, если нет значительного улучшения (1 или 2 балла по шкале CGI-I, как «очень сильное» или «сильное улучшение») и нет очевидных нежелательных явлений. Введение дозы можно повторять до двух повторных доз (в одной и той же рандомизационной группе Активное вещество:Плацебо) для всех когорт, за исключением дозы 90 мкг, которую можно повторить только один раз (в общей сложности180 мкг), если необходимо, через 2 часа после первой дозы, но только после 2-часовой оценки и только в течение 12 часов после первой дозы. Пациентам можно повторно вводить дозу только в том случае, если они гемодинамически стабильны, у них нет гипотензии (диастолическое/систолическое давление должно быть больше 90/60) и нет брадикардии (должно быть больше 60 ударов в минуту).

Пациентам также нельзя повторно вводить дозу, если у них наблюдается гипотензия в ортостатическом положении (падение SBP или DBP на 20 единиц) или если у них отмечается AE. Это не только определяет индивидуальный ответ на одну дозу, но и определяет, отвечает ли данный субъект на вторую дозу и может ли отвечать на более высокую дозу, или может быть классифицирован как неответчик на дексмедетомидина гидрохлорид, несмотря на воздействие большей общей дозы.

[01048] Периодические рассмотрения данных о безопасности будут проводиться на постоянной основе для рассмотрения данных всех субъектов, которым было назначено и было введено лекарственное средство, по мере поступления этих данных и результатов анализов. Увеличение дозы будет разрешено в том случае, если проблема безопасности или переносимости не станет очевидной при периодическом регулярном анализе безопасности.

[01049] Пациентов, включенных в исследование в исследовательском центре, последовательно распределяют в когорту с наименьшей дозой (включая плацебо), а затем в группу с возрастающей дозой. Этот адаптивный дизайн с последовательным повышением дозы обеспечивает безопасность субъекта; когорта с самой низкой дозой завершает формирование первой, когорта с более высокой дозой завершает формирование последней. Кроме того, те субъекты, которые оцениваются как нуждающиеся во второй дозе для повышения эффективности, имеют ранние доказательства безопасности/переносимости более высоких доз, поскольку они эффективно подвергаются влиянию доз, которые приближаются к следующей дозовой когорте. Большинство пациентов будут включены и оценены в когортах с более низкими дозами до того, как будет сформирована когорта с более высокими дозами. Кроме того, если данные о непереносимости получают в результате анализа, объединяющего фармакокинетику, экспозицию и безопасность/переносимость всех субъектов и доз, схему введения можно изменить или можно выбрать другую дозу для проверки гипотезы о том, что схема введения (обычно с более низкой) дозой лучше переносится. Соответствующих критериям пациентов (с любым типом деменции) выявляли в SNIFF, учреждениях охраны психического здоровья, психиатрических клиниках или службах неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского/психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как недавно поступившими в больницу с острой ажитацией, так и уже находящиеся в

стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты, скорее всего, будут оставаться в своем лечебном учреждении, пока будут проходить процедуры скрининга для оценки соответствия критериям. После подтверждения соответствия критериям, субъекты будут рандомизированы для получения пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом или пленки с плацебо. В начале каждой сессии в исследовании пациент будет вводить одну дозу дексмедетомидина гидрохлорида в пленке сублингвально, получая, если это возможно, инструкции незаслепленного сотрудника, который не будет участвовать в оценке безопасности или эффективности. Пленка с препаратом будет оставаться в сублингвальной полости до растворения. Участников также будут оценивать на наличие местного раздражения вокруг области, куда будет помещена пленка. Оценки эффективности и безопасности периодически будут проводить до и после введения дозы. Следующая когорта будет получать дозу после завершения включения в большинство предыдущих панелей в соответствии с регулярным текущим периодическим рассмотрением вопросов безопасности и фармакокинетики по мере того, как подходящим субъектам будет назначаться лечение, вводиться доза и данные будут становится доступными.

[01050] Оценка показателей жизненно важных функций и ЭКГ будет проводиться в моменты времени, указанные в Графике процедур. Участникам будет разрешено пить воду по желанию через 15 минут после завершения введения дозы. Оценку безопасности и переносимости будут осуществлять до утра Дня 3 (день выписки) и будут повторять в День 7 +2. Курение будет разрешено в соответствии с установленным порядком в исследовательском центре. После завершения оценки в момент времени 4 ч, по усмотрению PI, может быть начата неотложная терапия с помощью стандартного лечения, которое может включать лоразепам 0,5–5 мг перорально/в/м или антипсихотические препараты перорально/в/м.

[01051] Соответствующие исследования будут повторять при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ будут проводить в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не

вернется к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не сочтет отклонение больше не имеющим клинической значимости. Субъекты с клинически значимой инфекцией мочевыводящих путей (UTI), подтвержденной результатами клинических лабораторных тестов, будут исключены из исследования.

[01052] *Оценки эффективности:*

[01053] Анализ эффективности будет проводиться до 24 часов после первой дозы включительно. Эффекты дексмедетомидина гидрохлорида на острую ажитацию будут оценивать по следующим шкалам: Питтсбургская шкала оценки ажитации (PAS), PANSS-EC (PEC), CMAI, CGI-Тяжесть ажитации и CGI-Улучшение ажитации. Если не наблюдается значимого улучшения по шкале CGI (балл CGI-I –1 или 2 как «очень сильное» или «сильное улучшение») и нет очевидных опасений по поводу безопасности, может быть назначена вторая пленка (с тем же активным веществом по сравнению с плацебо).

[01054] *Оценки безопасности и переносимости:*

[01055] Будут отслеживаться AE, клинические лабораторные тесты, ЭКГ и показатели жизненно важных функций, а также будут регистрироваться все наблюдаемые и добровольно сообщенные AE. Оценки показателей кровяного давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ будут проводиться в соответствии с графиком оценок. Любая оценка с клинически значимым (определяемым исследователем) отклонением от нормы показателя жизненно важных функций, клинического лабораторного теста, результатов физикального осмотра или параметра ЭКГ будет повторяться до тех пор, пока значение не вернется к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не сочтет отклонение не имеющим клинической значимости. Оценки в ортостатическом положении будут проводиться в соответствии с рекомендациями CDC для пожилых людей (например, кровяное давление стоя в течение 1 и 3 минут).Оценку безопасности и переносимости будут проводить до утра Дня 2 и Дня 3 и будут повторять в День 7 +2.

[01056] Таблица 23: Группы и вмешательства

Группы	Вмешательство
Активный препарат сравнения: Когорта 1: 30 мкг Когорта 1 состоит из 10 пациентов, из которых 8 пациентов получают пленку 30 мкг, а остальные 2 пациента получают плацебо.	Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид, для лечения ажитации, ассоциированной с деменцией Препарат: Пленка плацебо Пленка плацебо для дексмедетомидина гидрохлорида
Активный препарат сравнения: Когорта 2: 60 мкг Когорта 2 состоит из 10 пациентов, из которых 8 пациентов получают пленку 60 мкг, а остальные 2 пациента получают плацебо.	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина гидрохлорид, для лечения ажитации, ассоциированной с деменцией Препарат: Пленка плацебо Пленка плацебо для дексмедетомидина гидрохлорида
Активный препарат сравнения: Когорта 3: 90 мкг Когорта 3 состоит из 10 пациентов, из которых 8 пациентов получают пленку 90 мкг, а остальные 2 пациента получают плацебо	Препарат: Сублингвальная пленка, содержащая дексмедетомидина, гидрохлорид для лечения ажитации, ассоциированной с деменцией Препарат: Пленка плацебо Пленка плацебо для дексмедетомидина гидрохлорида

[01057] *Количество субъектов (запланировано)*

[01058] По меньшей мере 30 субъектов (по 10 на когорту) будут включены в 3 исследовательских центрах в США. Однако возможно, что спонсор решит увеличить количество центров и субъектов на дозовую когорту (всего до 80 пациентов) по ходу исследования.

[01059] *Субъекты*:

[01060] Соответствующие критериям индивидуумы с любой формой деменции, которые в недавнем анамнезе имеют ажитация (6 месяцев или меньше) или их законный представитель (LAR) подпишут информированное согласие. После подтверждения соответствия критериям, субъекты будут рандомизированы для

получения сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом или пленки плацебо. В каждую когорту будут включены десять (10) субъектов с острой ажитацией, ассоциированной с деменцией (рандомизация 4:1; например: восемь сублингвальных пленок дексмедетомидина гидрохлорида, две пленки плацебо). Как только у субъектов начинается ажитация, они подвергаются оценке в День 1.

[01061] Таблица 24: График процедур

Активность	**Прескрининг**[8]	**Скрининг**	**До введения дозы**	**Оценка лечения, День 1**									**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**5 мин**	**10 мин**	**15 мин**	**30 мин**	**1 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
Информированное согласие	X														
Медицинский анамнез	X	X													
Демографические данные	X	X													
Масса тела	X												X		
Рост	X														
Краткая шкала оценки психического статуса	X												X		
Клиническая рейтинговая шкала деменции	X												X		
Физикальный осмотр	X	X											X		
Лаб. исследования безопасности[3]	X													X	X
UTI и беременность		X													

ЭКГ с полосой ритма [7]	X		X						X			X			
Пульсокси-метрия			X				X	X	X	X	X	X	X		
Показатели жизненно важных функций в покое[2]	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X		
Показатели жизненно важных функций в ортостатиче-ском положении[2]	X	X	X				X	X	X	X		X	X		
Критерии включения/ исключения	X	X	X												
Рандомизация			X												
CMAI			X					X	X			X	X	X	X
Введение исследуемого препарата[6]			X												
PAS	X	X	X				X	X	X	X		X	X	X	X
PEC	X		X				X	X	X	X		X	X	X	X
ACES			X					X	X	X		X			
CGI-тяжесть ажитации			X						X				X		
CGI-Улучшение/ изменение ажитации							X	X	X	X		X			
C-SSRS	X	X											X		
Оценка слизистой оболочки щек (SL) [5]				X	X	X	X		X	X			X		
Взятие образцов для PK[4]							X	X	X*	X		X	X		
Сопутствую-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

щие препараты														
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Примечания к Графику процедур:

1. Оценки перед введением дозы имели окно за 60 минут до первой дозы. Если возможно, оценка по шкале CMAI перед введением дозы должна быть выполнена в пределах 45 минут до введения дозы, а оценки PAS, PEC и CGI-S должны быть выполнены в пределах 15 минут до введения дозы. Время всех последующих оценок приведено относительно первой дозы. Все оценки после введения дозы будут иметь окно от -10/+20 минут до 2 часов и от ± 30 минут до 8 часов.Все оценки эффективности после введения дозы следует проводить перед любыми другими оценками в каждый момент времени.

2. Показатели жизненно важных функций в покое (SBP, DBP и HR) будут измеряться после того, как субъект полежит в течение 5 минут во время прескрининга, скрининга, до введения дозы и через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часов после первой дозы.Трехкратные измерения будут проводиться в случае систолического BP < 90 mmHg, диастолического BP < 60 mmHg, или пульса < 60 ударов в минуту.Измерения (SBP, DBP, HR, частота дыхания и температура) в ортостатическом положении будут проводиться по истечению 1 и 3 минут после того, как субъект примет вертикальное положение, в соответствии с рекомендациями CDC для пожилых людей), во время прескрининга, скрининга, перед введением дозы, а также через 30 минут, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после первой дозы.Показатели жизненно важных функций должны быть оценены до взятия образцов PK.

3. Лабораторные параметры для анализа безопасности будут включать биохимический анализ, гематологию, анализ мочи и UDS (в местной лаборатории, только во время прескрининга). Образцов, отобранных в лабораторию в пределах 28 дней до введения дозы, может быть достаточно, за исключением скрининга мочи на наркотические вещества.

4. Образцы крови для анализа PK будут собираться через 30 минут, 1, 2, 4, 8-10 часов (сбор одного образца между 8 и 10 часами) и через 24 часа после первой дозы. Образец может не быть взят, если Врач указывает в первичной документации о том, что пациент находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца

для анализа PK. Несогласие или отказ от всех или любых взятий образцов для PK не будет ограничительным и не приведет к раннему прекращению участия в исследовании (ET). Все отборы образцов для PK будут иметь окно ± 10 минут, за исключением отбора в момент времени 24 ч после введения дозы, для которого будет окно ± 1 час. *Только для субъектов с повторной дозой: образец крови для PK будет взят через 2,5 ч после первой дозы в дополнение к отборам в другие моменты времени.

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

6. На основании клинического мнения исследователя, ту же рандомизированную дозу или более низкую дозу можно повторить через 2 часа после завершения оценки первой дозы, в случае стойкой или рецидивирующей ажитации, измеряемой по шкале (улучшение балла CGI-I), и при отсутствии проблем безопасности.Введение дозы можно повторять дважды в течение 12 часов, за исключением когорты с дозой 90 мкг, введение которой можно повторить только один раз. При необходимости размещение исследуемого препарата в полости рта пациента может быть выполнено незаслепленным персоналом исследовательского центра. Прием антигипертензивных или других препаратов может быть отложен в день приема исследуемого препарата по усмотрению PI.

7. До введения дозы необходимо записать ЭКГ, но если ее невозможно оценить, это не будет являться отклонением от протокола. ЭКГ, записанные после лечения, должны быть выполнены до оценки фармакокинетики.

8. Процедуры Дня 1 должны быть выполнены в течение 28 дней после оценок на прескрининге. Если у субъекта не наступает ажитация в течение 28-дневного окна, он считается субъектом, отсеянным при прескрининге. Однако субъект может быть повторно скринирован один раз по усмотрению исследователя.

[01062] **Диагноз и основные критерии приемлемости**:

[01063] *Критерии включения*

1. Пациенты мужского и женского пола 65 лет и старше.

2. Пациенты, соответствующие критериям нейрокогнитивного расстройства или деменции DSM-5, у которых в анамнезе были случаи острой ажитации.

3. Наличие в анамнезе ажитации до такой степени, что она ухудшает социальную активность, требует вмешательства персонала или медицинских действий (пинок, укус, размахивание руками и т. д.) или ухудшает способность к функциональной деятельности в повседневной жизни.

4. Пациенты, которые соответствуют диагностическому критерию IPA для ажитации.

5. Пациенты, которые оцениваются как имеющие клиническую ажитацию перед введением дозы с общим баллом ≥ 8 по 4 пунктам (аберрантная вокализация, двигательное возбуждение, агрессивность и сопротивление уходу), включая Питтсбургскую шкалу оценки ажитации (PAS).

6. Пациенты, имеющие ≥ 2 балла по меньшей мере по 1 из 4 пунктов по Питтсбургской шкале оценки ажитации (PAS).

7. Пациенты, которые прочитали, поняли и предоставили письменное информированное согласие или у которых есть законный представитель (LAR).

8. Пациенты с хорошим общим состоянием здоровья до участия в исследовании, что определяется при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном обследовании, ЭКГ в 12 отведениях, по биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению главного исследователя.

9. Участники женского пола, если они являются потенциально детородными и ведут активную половую жизнь, и участники мужского пола, если они ведут половую жизнь с партнером детородного возраста, которые согласились применять приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контроля над рождаемостью на протяжении всего исследования и в течение одной недели после окончания исследования. Медицински приемлемые методы контрацепции, которые может применять участник и/или его/ее партнер, включают воздержание от половой жизни, противозачаточные таблетки или пластыри, диафрагму со спермицидом, внутриматочную спираль (IUD), презерватив с пеной или спермицидом, вагинальные спермицидные суппозитории, хирургическую стерилизацию. и прогестиновый имплант

или инъекцию. К запрещенным методам относятся: календарный метод, прерванный половой акт, применение только презерватива или только диафрагмы.

[01064] *Критерии исключения*

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, должны быть исключены. Выявление при скрининге мочи безрецептурных наркотических средств исключает субъекта.

2. Необходимо исключить пациентов, получавших лечение бензодиазепинами, другими седативными средствами, снотворными или пероральными или короткодействующими внутримышечными нейролептиками в пределах 4 часов до введения исследуемого препарата.

3. Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами, альфа-адреноблокаторами в течение 8 часов до введения дозы.

4. Необходимо исключить пациентов, начавших принимать за последние 14 дней до скрининга какие-либо новые лекарственные средства для продолжительного приема, за исключением безрецептурных препаратов, принимаемых спорадически.

5. Пациенты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любой пациент с ответом «да» на пункты 4 или 5 по шкале CSSRS.

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

7. Необходимо исключить пациентов с клинически значимыми синкопальными состояниями или другими синкопальными приступами в анамнезе, ортостатической гипотензией в течение последних двух лет, существующими признаками гиповолемии, ортостатической гипотензией (снижение систолического BP на ≥20 mmHg после 1 и 3

минут нахождения в положении стоя) и брадикардией с исходной (до введения дозы) частотой сердечных сокращений < 60 ударов в минуту или систолическим артериальным давлением < 110 mmHg или диастолическим BP < 70 mmHg.

8. Необходимо исключить пациентов с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми [прогрессирующая сердечная блокада (атриовентрикулярная блокада второй степени или выше без кардиостимулятора), диагностированный синдром слабости синусового узла], которые могут иметь клинические последствия для участия пациента в исследовании.

9. Необходимо исключить пациентов с серьезными или нестабильными или неконтролируемыми заболеваниями. К таким заболеваниям относятся существующие печеночные (печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени), почечные, гастроэнтерологические, респираторные, сердечно-сосудистые (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность), эндокринологические или гематологические заболевания.

10. Необходимо исключить пациентов, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.

11. Необходимо исключить пациентов, которых исследователь по какой-либо причине считает неподходящими кандидатами для получения дексмедетомидина или неспособными применять сублингвальную пленку, например, должны быть исключены пациенты с аллергическими реакциями на дексмедетомидин в анамнезе.

12. Пациенты, испытывающие клинически значимую боль, по мнению исследователя.

[01065] Методика распределения субъектов по группам лечения

[01066] После подтверждения приемлемости субъекты будут рандомизированы для получения пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом или пленки с плацебо. В каждой из трехдозовых когорт, 10 участников (8 получавших лечение препаратом, 2 плацебо) будут рандомизированы на получение пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом или плацебо в соотношении 4:1. Рандомизация в исследовании будет сгенерирована компьютером.

[01067] Введение препарата

[01068] Введение необходимой дозы может быть достигнуто разрезанием пленки по ширине прямо посередине для получения половинной дозы. Введение необходимой дозы может быть достигнуто путем введения от 1 до 3 пленок [например, доза 60 мкг может быть введена с половиной дозы 60 мкг (30 мкг) для получения дозы 90 мкг]. В начале каждой сессии в исследовании пациенты будут проинструктированы о том, как самостоятельно вводить исследуемый продукт. Если пациент может принимать препарат самостоятельно, он/она будет самостоятельно вводить дозу дексмедетомидина гидрохлорида или пленку плацебо сублингвально под наблюдением незаслепленного сотрудника, который не будет участвовать в оценке безопасности или эффективности. Исследуемый продукт будет оставаться в сублингвальной полости до растворения. Если сублингвальное введение невозможно, пленку можно поместить за нижнюю губу. Место размещения пленки должно быть отмечено в карте субъекта. Незаслепленным персоналом центра будет проведено объективное обследование слизистой оболочки щеки и зафиксировано время растворения пленки в соответствии с Таблицей 24.

[01069] ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[01070] Субъекты или их LAR предоставят письменное информированное согласие и согласие недееспособного лица, если это применимо, до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии. График процедур, которые должны быть выполнены в ходе исследования, приведен в Таблице 24.

[01071] ОЦЕНКИ В ИССЛЕДОВАНИИ

[01072] Эффективность: Эффект исследуемого препарата будет оцениваться с помощью нескольких валидированных инструментов, как указано ниже.

[01073] PANSS-Компонент возбуждения (PEC)

[01074] Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)

[01075] Опросник Коген-Мансфилда для оценки ажитации (CMAI):

[01076] Также будет проводиться оценка влияния препарата на частоту острой ажитации с помощью CMAI. CMAI представляет собой рейтинговый опросник, состоящий из 29 вариантов поведения, каждый из которых оценивается по 7-балльной шкале частоты. Возможно, что все 29 вариантов поведения не будут релевантными для конкретного пациента. На протяжении всего исследования будет оцениваться только поведение, проявляемое субъектом на исходном уровне, в результате чего получают модифицированную оценку CMAI. Поведение, которое присутствует непосредственно перед введением дозы, будет оцениваться во все моменты времени после введения дозы. В каждый момент времени после предозы оценивающий специалист будет отмечать элементы (поведения), которые не проявлялись до введения дозы и не появились после последней оценки CMAI. В случае их появления, эти элементы должны быть включены в рейтинги.

[01077] **Питтсбургская шкала оценки ажитации (PAS):**

[01078] Питтсбургская шкала оценки ажитации (PAS) представляет собой инструмент, основанный на прямых наблюдениях за пациентом и разработанный для контроля тяжести ажитации, ассоциированной с деменцией. У пациента наблюдаются четыре группы поведения (по шкале от 0 до 4): аберрантная вокализация, моторное возбуждение, агрессивность, сопротивление уходу.

[01079] **CGI-S и CGI-I для ажитации:**

[01080] Шкалы CGI-I и CGI-S будут сфокусированы на тяжести ажитации, а не на тяжести общего состояния деменции.

[01081] Общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S) будет оцениваться на основе тяжести ажитации при скрининге и перед введением дозы (непосредственно перед началом дозирования).

[01082] Тяжесть ажитации оценивают по следующей шкале:

0 = не оценено

1 = Нормальное состояние, полное отсутствие симптомов

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

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

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

5 = Выраженные симптоматика: выраженные симптомы с очень существенным нарушением функционирования

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

7 = Субъекты с крайне выраженной симптоматикой: крайне тяжелые симптомы, пациент недееспособен или очень опасен для себя или других, требует особого ухода и наблюдения

[01083] Влияние препарата на ажитацию будет оцениваться по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) после введения дозы и в сравнении с ажитацией до введения дозы на исходном уровне. Баллы по шкале CGI-I варьируются от 1 до 7:

0 = не оценено (отсутствует),

1=очень сильное улучшение,

2=сильное улучшение,

3=минимальное улучшение,

4=без изменений,

5=минимальное ухудшение,

6=сильное ухудшение,

7=очень сильное ухудшение

[01084] Клинический диагноз и описание деменции:

[01085] Подтип деменции будет определяться и регистрироваться на основе клинической неврологической и психиатрической оценки, включая обзор всей доступной медицинской информации, медицинских записей, документации предыдущих оценок, беседу с семьей/опекуном, записи, лабораторные, генетические или другие биомаркеры, а также результаты нейровизуализации (при их наличии). Следующие шкалы будут характеризовать деменцию субъекта (большое нейрокогнитивное расстройство DSM-5) с точки зрения когнитивных и функциональных нарушений:

[01086] MMSE

[01087] Краткая шкала оценки психического статуса Фольштейна (MMSE) представляет собой инструмент, с помощью которого проводят оценку когнитивных способностей пожилого человека. Домены, измеряемые посредством MMSE, включают ориентацию во времени и месте, запоминание, внимание и счет, воспроизведение в памяти, называние, повторение, понимание, чтение, письмо и рисование. Общее количество баллов по этому тесту составляет 30. Любой бал от 24 или выше (из 30) указывает на нормальные когнитивные функции. Ниже этого значения баллы могут указывать на тяжелые (≤9 баллов), умеренные (10–18 баллов) или легкие (19–23 балла) когнитивные нарушения.

[01088] CDR®

[01089] CDR® (Исследовательский центр болезни Альцгеймера, Вашингтонский университет, Сент-Луис) представляет собой 5-балльную шкалу, используемую для характеристики шести доменов когнитивных и функциональных характеристик, применимых к болезни Альцгеймера и связанным с ней деменциям: память, ориентация, суждение и решение проблем, общественные дела, дом и хобби, уход за собой. Балл 0 означает отсутствие когнитивных нарушений, а остальные четыре балла относятся к различным стадиям деменции, при этом:

CDR-0 = норма

CDR-0,5 = очень легкая деменция

CDR-1 = легкая деменция

CDR-2 = умеренная деменция

CDR-3 = тяжелая деменция.

[01090] Безопасность

[01091] Безопасность будет оцениваться во время исследования путем мониторинга и регистрации нежелательных явлений, результатов клинических лабораторных анализов (гематология, биохимия и анализ мочи), измерений основных показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, измеряемая как пульс, частота дыхания и температура), ЭКГ и результаты физикального осмотра.

[01092] Нежелательные явления (AE) будут характеризовать по типу, тяжести, серьезности и связью с лечением. Нежелательные явления будут кодироваться предпочтительным термином и классом системы органов с применением MedDRA версии 20.0.

[01093] Фармакокинетика

[01094] Образцы крови (4 мл) будут собирать через 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы в соответствии с Графиком процедур (Таблица 24).

[01095] Для каждого субъекта во время исследования будет собрано до 6 образцов крови (24 мл крови) для фармакокинетического анализа. Кроме того, около 15 мл крови будет собрано при скрининге, около 15 мл крови будет собрано на День 3 «Выписка» и около 15 мл крови будет собрано на День 7 (+2) для клинических лабораторных исследований. Ожидается, что общий объем крови, собранной во время исследования, составит около 69 мл.

[01096] Только для субъектов, получивших повторную дозу: дополнительный образец крови PK (4 мл) будет собран через 2,5 часа после первой дозы в дополнение к другим моментам времени, всего около 73 мл. Все взятия образцов для PK будут осуществляться только после того, как будут проведены все другие оценки в этот момент времени.

[01097] *Фармакокинетические анализы*

[01098] Все фармакокинетические параметры будут рассчитываться с применением некомпартментного анализа с помощью программного обеспечения WinNonlin. Фактическое время отбора проб будет учитываться во всех фармакокинетических анализах. Время согласно протоколу будет учитываться для расчета средних концентраций в плазме для графического отображения. При необходимости могут выполняться другие PK анализы.

Пример 5: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование с возрастающей дозой фазы Ib/II, для изучения эффективности, фармакокинетики и безопасности сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом для лечения симптомов острого синдрома отмены опиоидов у пациентов с психическим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, которые физически зависят от опиоидов.

[01099] Основная цель:

[01100] Установить безопасность и переносимость возрастающих доз сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида по сравнению с плацебо у субъектов с психическим расстройством, связанным с употреблением опиоидов, которые физически зависят от опиоидов и поддерживаются пероральным морфином.

[01101] Вторичные цели:

[01102] Установить эффективность сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида по сравнению с плацебо в отношении улучшения следующих показателей:

1. Симптомы отмены опиоидов:

- Краткая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop) и

- Клиническая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS)

2. Время до выбывания из исследования после прекращения приема опиоидов

3. Процент субъектов, выбывших из исследования после прекращения приема опиоидов

4. Оценка безопасности, отраженная в баллах по Шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES)

[01103] Поисковая цель:

[01104] Оценка фармакокинетики у пациентов, перенесших синдром отмены опиоидов.

[01105] **Дизайн исследования:** В этом стационарном исследовании фазы 1b будут оцениваться безопасность, фармакокинетика и ранние признаки эффективности повышения дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида по сравнению с плацебо после прекращения поддерживающей терапии морфином. Фаза поддерживающей терапии опиоидами будет проходить в Дни исследования 1–5; этап рандомизированной фазы «сублингвальная пленки дексмедетомидина гидрохлорида/плацебо» будет проходить в Дни исследования 6–12. За этим фазами последуют 2 дня сублингвального приема плацебо (для дексмедетомидина) и лечение морфином-плацебо для всех остальных субъектов в дни 13-14.

[01106] После 30-дневного периода скрининга соответствующие критериям взрослые субъекты мужского и женского пола с OUD, которые физически зависят от опиоидов, будут госпитализированы в стационарное отделение. В начале фазы поддерживающей терапии опиоидами (Дни исследования 1-5) субъекты (n=125 участников) будут получать перорально морфин (30 мг) четыре раза в день (4 р/д) приблизительно каждые 6 часов или до 5 раз в день по мере необходимости. Общая доза морфина в течение первых двух дней стабилизации (Дни исследования 1-2) может варьироваться по усмотрению исследователя от 120 мг до 150 мг в день в зависимости от анамнеза злоупотребления у пациента и потребности в более высокой дозе для стабилизации симптомов отмены. В течение следующих трех дней (Дни исследования 3–5) все субъекты будут получать стандартную дозу морфина (30 мг четыре раза в сутки), в общей сложности 120 мг в день. Кроме того, все субъекты будут получать пленки плацебо с интервалом около 12 часов в течение этой фазы поддерживающей терапии опиоидами (т. е. Дни 1-5) для имитации и, таким образом, заслепленного лечения сублингвальной пленкой дексмедетомидина в течение Дней 6-12.

[01107] Начиная с утра Дня 6, заслепленное резкое прекращение приема активного морфина начинается с замены активного морфина на морфин-плацебо. Капсулы морфина-плацебо по внешнему виду идентичны капсулам морфина, принимаемым в период поддерживающей терапии опиоидами. В этот день (День исследования 6) субъекты будут рандомизированы (в каждой когорте 20 субъектов будут получать сублингвальную пленку с активным дексмедетомидином, а 5 субъектов будут получать плацебо) для получения либо плацебо, либо пленок дексмедетомидина гидрохлорида, вводимых два раза в день (2 р/день), с интервалом около12 часов, примерно в 8 утра и 8 вечера. Сублингвальная пленка с плацебо или сублингвальная пленка с дексмедетомидином будет вводиться в Дни 6-12. В Дни 13 и 14 все остальные субъекты будут получать капсулы с плацебо-морфином (4 р/д) и сублингвальные пленки с плацебо (2 р/д).

[01108] Ожидается, что в общей сложности будет протестировано 5 когорт (n = 25 на когорту) с возможностью добавления когорт или выбора других доз/схем введения на основе постоянного анализа безопасности и клинического мониторинга. Будут вводиться следующие дозы: 30 мкг (когорта 1), 60 мкг (когорта 2), 90 мкг (когорта 3), 120 мкг (когорта 4) и 180 мкг (когорта 5). Безопасность и переносимость будут постоянно контролироваться и обобщаться после завершения введения доз в каждой когорте и анализа клинической безопасности. Исследования отмены опиоидов с группами плацебо, вероятно, будут иметь высокие показатели выбывания из исследования, таким образом, выбывших субъектов до Дня 6 можно заменить, чтобы обеспечить достаточный размер выборки, переходящей в фазу лечения. Исследование должно быть гибким и адаптируемым, поэтому частота введения дозы, дозы и количество когорт, принимающих сублингвальную пленку дексмедетомидина гидрохлорида могут быть изменены в результате анализа данных о безопасности, переносимости и эффективности.

[01109] Симптомы отмены опиоидов (SOWS-Gossop и COWS) будут измеряться на протяжении всего стационарного периода перед приемом, через 2 часа после приема, до приема 2-й дозы и через 2 часа после приема второй дозы. Дополнительные шкалы/SOWS-Gossop/COWS могут применяться по усмотрению исследователя. Переход на лечение психического расстройства, связанного с употреблением опиоидов, будет осуществлен до того, как пациенты покинут отделение.

[01110] Показатели жизненно важных функций, SOWS-Gossop, COWS, пульсоксиметрию и электрокардиограмму (ЭКГ) с полосой ритма будут измерять в соответствии с графиком оценок (Таблица 25. Сублингвальная пленка с дексмедетомидином или плацебо будет вводиться пациентом самостоятельно сублингвально под наблюдением персонала, и субъектам будет разрешено принимать жидкости по желанию через 15 минут после завершения приема дозы. Оценку безопасности и переносимости будут осуществлять до утра Дня 14 (день выписки).

[01111] Соответствующие исследования будут повторять при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ будут проводить в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не вернется к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не сочтет отклонение стабильным и больше не вызывающим клинического беспокойства.

[01112] **Диагноз и основные критерии приемлемости:**

[01113] Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.

2. Соответствие критериям умеренного и тяжелого расстройства, связанного с употреблением опиоидов, согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств, пятое издание (DSM-5) и подтверждение указанного расстройства согласно Краткому международному руководству для проведения нейропсихиатрического опроса (MINI) с физиологической зависимостью, о чем свидетельствует клинический синдром отмены опиоидов (COWS) > 5 баллов или положительная налоксоновая проба при поступлении в День 1.

3. Субъекты, которые в состоянии прочитать, понять и подписать письменное информированное согласие.

4. Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность и согласиться на воздержание или использовать приемлемый метод контрацепции на время исследования.

[01114] Критерии исключения

1. Положительный тест мочи на беременность при скрининге или при тестировании или кормление грудью.

2. Клинически значимое заболевание сердца в анамнезе, частота сердечных сокращений <55 ударов в минуту или систолическое кровяное давление <110 mmHg или диастолическое кровяное давление <70 mmHg при скрининге и на исходном уровне.

3. Существующее или перенесенное значимое клиническое заболевание или нарушение, которое, по мнению исследователя, увеличивает риск или может затруднить интерпретацию измеряемых показателей в исследовании, что подтверждается результатами скрининговых лабораторных тестов.

4. Дисфункция печени (проявляется асцитом или уровнем билирубина >10% выше верхней границы нормы [ULN] или функциональными пробами печени >3 x ULN) во время скринингового визита.

5. Острый активный гепатит B или C, подтвержденный положительным серологическим анализом и уровнем аспартатаминотрансферазы (AST)/аланинаминотрансферазы (ALT) >2 x ULN.

6. Клинически значимые отклонения от нормы на ЭКГ, такие как блокада сердца второй или третьей степени, неконтролируемая аритмия или интервал QTc > 450 мсек для мужчин и > 470 мсек для женщин при скрининге или до введения дозы.

7. Любое психическое расстройство, которое ставит под угрозу способность выполнять процедуры исследования.

8. Соответствие в настоящее время критериям DSM-5 для расстройства, связанного со злоупотреблением психоактивными веществами, средней или тяжелой степени для любого вещества, кроме опиоидов, кофеина или никотина.

9. Суицидальное поведение в анамнезе в течение последнего 1 года до скрининга.

10. Участие в клиническом исследовании фармакологического средства, не одобренного FDA, в течение 30 дней до скрининга.

11. Применение любых исключенных лекарственных средств при скрининге или ожидаемое/обязательное применение в течение периода исследования.

12. Субъекты с непереносимостью морфина в анамнезе.

13. Любые данные, которые, по мнению главного исследователя, поставят под угрозу способность субъекта выполнять график визитов или требования визитов в рамках протокола.

[01115] ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

[01116] *Исследуемый препарат, доза и способ применения*:

[01117] Сублингвальная пленка с дексмедетомидином гидрохлоридом 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг в виде состава дексмедетомидина в форме тонкой пленки для сублингвального (SL) введения. Препарат представляет собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, предназначенной для полного растворения в SL пространстве в течение 1-3 минут.

[01118] *Эталонная терапия, доза и способ применения:*

Соответствующие пленки плацебо для сублингвального приема, как описано выше.

[01119] *Продолжительность лечения:*

30 мг 4 р/д или 5 р/д Морфин и сублингвальная пленка плацебо (дексмедетомидина): 5 дней;

Сублингвальная пленка дексмедетомидина гидрохлорида 2 р/д или сублингвальная пленка плацебо и морфин-плацебо: 7 дней, сублингвальная пленка плацебо (дексмедетомидина) и морфин-плацебо: 2 дня.

[01120] ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[01121] Субъекты предоставят письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии.

[01122] Таблица 25: График визитов и оценок

		Стационарное лечение (14 дней)				
			Детоксификация			
	Скрининг[1]	**Поддерживающая терапия морфином**	**Рандомизация и первый день лечения**	**Фаза лечения**	**Фаза после лечения или ЕТ**	**Наблюдение в течение одной недели**
День	От -2 до -1	День 1 - 5	День 6	День 7 - 12	День 13 - 14	День 21 (± 3 дня)
Введение налоксона[2]		X				
Информированное согласие	X					
Критерии включения/исключения[3]	X		X			
Краткое международное руководство для проведения нейропсихиатрического опроса (MINI)	X					
Шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS)	X					
Рандомизация (День 6)			X			
Демографические данные	X					

Медицинский и психиатрический анамнез	X					
Сопутствующая лекарственная терапия	X	X	X	X	X	X
Физикальный осмотр и ЭКГ в 12 отведениях[4]	X	X	X	X	X	
Лаб. исследования безопасности	X		X			X
Измерения показателей жизненно важных функций[5]	X	X	X	X	X	X
Оценка слизистой оболочки щек SL[6]		X	X	X	X	
Экспресс-тест мочи на беременность[7]	X	X				
Мониторинг АЕ	X	X	X	X	X	X
Токсикология мочи/BAL[8]	X	X	X	X		X
Ретроспективная хронологическая шкала	X					X
Фармакокинетика[9]			X	X[10]		
SOWS & COWS[11]	X	X	X	X	X	
Введение морфина		X				
Введение сублингвальной пленки дексмедетомидина или плацебо[12]			X	X		
Введение морфина-плацебо[13]			X	X		
Введение сублингвального плацебо-пленки (для dex) и морфина-плацебо					X	
Шкала оценки ажитации и спокойствия		X	X	X		

(ACES)[14]						

Примечания:

1. Все процедуры должны быть завершены до рандомизации субъектов и в течение 30 дней после подписания информированного согласия.

2. Субъектам можно провести налоксоновую пробу при поступлении, если не проявляются признаки/симптомы отмены. Если вводится налоксон, субъекты могут получать морфин для облегчения симптомов отмены опиоидов, которые могут проявляться в конце пробы.

3. Критерии включения/исключения оценивались при скрининге и до введения дозы в Рандомизационный День 6.

4. ЭКГ будет записываться во время скрининга, перед утренней дозой сублингвальной пленки-плацебо (dex) в Дни 1-5, перед дозой в День 6 и в Дни 13-14.

5. Измерения основных показателей жизнедеятельности будут включать ортостатическое кровяное давление, пульс и измерение насыщения кислородом. Указанные показатели будут регистрироваться в Дни 1-5 один раз в день, перед каждой дозой в Дни 6-12 и один раз в день в Дни 13 и 14.

6. Осмотр слизистой оболочки щек на предмет наличия признаков местного раздражения будет осуществляться через 30 минут после первой дозы в Дни 1, 6 и 12. Осмотр слизистой оболочки щек будет проведен перед выпиской в День 14. Дополнительный осмотр слизистой оболочки щек может быть проведен по усмотрению исследователя или в случае соответствующего нежелательного явления.

7. Во время скрининга будет проводиться экспресс-тест мочи на беременность. В рамках стационарного лечения в День 1 исследования будет проведен экспресс-тест мочи на беременность.

8. Анализ мочи на наркотические вещества будет включать тестирование на опиоиды (фентанил), бупренорфин, метадон, бензодиазепины, кокаин (бензоилэкгонин), амфетамины и другие наркотические вещества. Уровни алкоголя в выдыхаемом воздухе (BAL) будут оцениваться при скрининге, в День 1 и в период последующего наблюдения.

9. Образцы крови для фармакокинетических анализов будут отбираться только в Дни 6 и 12 стационарного этапа исследования через 0, 2, 6 и 12 часов после приема первой дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина в течение дня. 12 ч. образец будет взят непосредственно перед введением следующей дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина или сублингвальной пленки плацебо (для дексмедетомидина). Окно +/- 5 минут на образец PK будет разрешено без отклонения от протокола.

10. Образцы PK будут собирать на День 12 только в запланированное время.

11. Оценки COWS и SOWS-Gossop будут проводиться перед введением дозы, через 2 часа после введения дозы, перед введением 2-й дозы и через 2 часа после введения 2-й дозы. Дополнительные оценки могут осуществляться по усмотрению исследователя.

12. Введение сублингвальной пленки дексмедетомидина или плацебо будет проводиться два раза в день (приблизительно в 8:00 и 20:00 [+/- 30 минут]). В Дни 1-5 субъекты будут получать сублингвальные пленки плацебо (dex) с интервалом около12 часов, помимо лечения морфином.

13. Морфин-плацебо будет вводиться примерно в то же время, что и в День 1-5.

14. Оценка по Шкале ажитации и спокойствия (ACES) будет осуществляться примерно через два часа после (-5/+15 минут) сублингвальной дозы дексмедетомидина или плацебо (приблизительно в 10:00 и 22:00).

[01123] Критерии оценки:

[01124] ***Оценка эффективности:*** Определение предварительной эффективности сублингвального введения сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида в целевой совокупности пациентов по сравнению с плацебо, измеряемой улучшенными пиковыми баллами по шкале SOWS-Gossop.

[01125] Эффект исследуемого препарата будет оцениваться с помощью нескольких валидированных инструментов, как указано ниже.

[01126] Краткая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (также -Gossop)

[01127] SOWS-Gossop представляет собой опросник пациентов, состоящий из 10 пунктов, предназначенный для измерения симптомов отмены у субъектов, зависимых от опиоидов (Gossop, 1990). Каждый из 10 пунктов представляет собой симптом: «Чувство тошноты», «Спазмы в животе», «Мышечные спазмы/подергивания», «Ощущение холода», «Сильное сердцебиение», «Мышечное напряжение», «Боль и дискомфорт», «Зевота», «Слезящиеся глаза» и «Бессонница/проблемы со сном». Субъекты оценивают тяжесть каждого симптома за последние 24 часа, выбирая «Нет», «Легкая», «Умеренная» или «Тяжелая».

[01128] Общий балл по шкале SOWS-Gossop варьируется от 0 до 30, при этом более высокие баллы указывают на большую тяжесть симптомов отмены.

[01129] Клиническая шкала для оценки синдрома отмены опиоидов

[01130] COWS представляет собой опросник из 11 пунктов, предназначенный для измерения уровня синдрома отмены у пациента (Wesson and Ling, 2003). Оцениваемые симптомы включают частоту пульса в покое, потливость, беспокойство, размер зрачков, боли в костях или суставах, насморк или слезотечение, желудочно-кишечные расстройства, тремор, зевоту, тревогу или раздражительность и гусиную кожу. Общий балл по шкале COWS варьируется от 0 до 48; от 5 до 12 баллов – легкий, от 13 до 24 – умеренный, от 25 до 36 – умеренно тяжелый, более 36 – тяжелый синдром отмены

[01131] ***Оценки безопасности и переносимости:***

[01132] Для оценки переносимости будут контролироваться баллы по шкалам COWS, SOWS-Gossop, нежелательные явления (AE), результаты клинических лабораторных тестов, ЭКГ с полосой ритма, пульсоксиметрия и показатели жизненно важных функций. В качестве меры безопасности также будет проводиться оценка ACES. Будут регистрироваться все наблюдаемые и добровольно сообщаемые AE. Связь AE с исследуемыми препаратами будет определяться исследователями как «несвязанное», «маловероятно/отдаленно связанное», «возможно связанное», «вероятно связанное» или «определенно связанное». Показатели жизненно важных функций, включая систолическое кровяное давление (SBP), диастолическое кровяное давление (DBP), ортостатическое кровяное давление, частоту сердечных сокращений и насыщение кислородом, будут измерять ежедневно на протяжении всего исследования.

Место нанесения препарата SL (слизистая оболочка щек) также будут осматривать на наличие признаков местного раздражения.

[01133] Дополнительные оценки:

- Демографические данные
- Медицинский и психиатрический анамнез
- Предварительная и сопутствующая терапия
- Физикальное обследование
- Суицидальность
- Беременность

[01134] Фармакокинетика

[01135] Образцы крови (4 мл) будут собирать через 0, 2, 6 и 12 часов после введения первой дозы сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом в Дни исследования 6 и 12. 12 ч. образец будет взят непосредственно перед введением следующей дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина или плацебо.

[01136] **Статистический анализ**

[01137] **Основной результат:** Безопасность и переносимость возрастающих доз сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида у субъектов с OUD, которые физически зависят от опиоидов.

[01138] **Вторичные результаты:**

1) Пиковый балл SOWS-Gossop в Дни 6-14.

2) Пиковый балл COWS в Дни 6-14

3) Средние баллы COWS в день для Дней 6-14 (среднее значение будет рассчитываться для каждого дня, чтобы оценить течение симптомов отмены в динамике).

4) Средние баллы SOWS-Gossop в день в Дни 6–14.

5) Время выбывания после прекращения поддерживающей терапии морфином (Дни 6-14).

6) Процент субъектов, выбывших после прекращения поддерживающей терапии опиоидами в каждой группе лечения между Днями 6-14

7) Общая ажитация и седативный эффект будут оцениваться с помощью ACES.

[01139] ***Анализы эффективности***

[01140] Основные анализы: после поддерживающей фазы с введением морфина, различия в лечении между сублингвальной пленкой дексмедетомидина гидрохлорида и плацебо по пиковым баллам SOWS-Gossop в Дни 6-14 будут проанализированы с помощью линейной регрессии или модели смешанных эффектов для многократных измерений [MMRM]. Будут проанализированы различия в лечении между сублингвальной пленкой с дексмедетомидином и плацебо по пиковым баллам SOWS в День 7-(через два дня после прекращения приема опиатов), а также по пиковым баллам SOWS в Дни 6 и 14. Будет проанализирована совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, состоящая из всех пациентов, которые принимали какое-либо исследуемое лекарственное средство и у которых была как исходная оценка, так и по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы.

[01141] Вторичные анализы: каждый пиковый балл COWS в течение Дней 6-14 будет сравниваться между группами, получавшими сублингвальную пленку гидрохлорида дексмедетомидина, и группами, получавшими плацебо, с помощью линейной регрессии или MMRM. Время до выбывания после прекращения поддерживающей терапии морфином будет проанализировано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Для построения кривых выживаемости с течением времени в каждой группе лечения также будут применяться оценки Каплана-Мейера. Для сравнения групп, принимавших сублингвальную пленку дексмедетомидина гидрохлорида и плацебо, по количеству субъектов, выбывших после прекращения приема опиоидов, будет применяться модель логистической регрессии. Будут представлены списки субъектов, выбывших из исследования из-за АЕ, серьезных АЕ и/или смерти или отсутствия эффекта от лечения. Лабораторные параметры будут

обобщены по лечению с применением описательной статистики и перечней данных о клинически значимых отклонениях. Показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ будут обобщены по изменениям по сравнению с исходными значениями с применением описательной статистики. Тест Хи-квадрат (или точный тест Фишера) будет применяться для сравнения частоты АЕ или серьезных АЕ, связанных с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений или дыхательной активностью, между сублингвальной пленкой дексмедетомидина гидрохлорида и плацебо в начале дня 6, а затем ежедневно в течение оставшейся части этого исследования.

[01142] *Фармакокинетические анализы*

[01143] Для исследования будет подготовлен отдельный SAP для фармакокинетического анализа, который будет завершен до блокировки базы данных. В фармакокинетический анализ будут включены данные субъектов, принимавших участие в исследовании. Субъекты с отсутствующими концентрациями образцов будут включены в фармакокинетический анализ при условии, что их фармакокинетические параметры могут быть надлежащим образом охарактеризованы на основе имеющихся данных.

[01144] ***Анализы безопасности***

[01145] Анализ данных безопасности будут проводить для всех субъектов, получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Количество и процент субъектов с 1 или более АЕ, будет обобщаться по лечению, связи с исследуемым препаратом и степенью тяжести. Все АЕ будут закодированы с использованием Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (MedDRA).

Пример 6. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы Ib/II по определению дозы, эффективности и безопасности сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида для лечения пациентов, госпитализированных в ICU с делирием и ажитацией.

[01146] Основные цели:

1. Оценить влияние сублингвальной пленки дексмедетомидина на параметры сердечно-сосудистой системы, включая кровяное давление, частоту сердечных сокращений и

интервал QTc, у госпитализированных пациентов с гиперактивным делирием.

2. Оценить частоту других побочных эффектов после введения сублингвальной пленки дексмедетомидина в той же группе пациентов.

3. Изучить влияние сублингвальной пленки дексмедетомидина на ажитацию и тяжесть делирия

4. Определить оптимальную дозу дексмедетомидина, эффективно снижающую ажитацию и тяжесть делирия, не вызывающую значительных побочных эффектов.

[01147] Критерии включения/исключения

[01148] *Критерии включения:*

1. Взрослые пациенты, госпитализированные в соматическое или хирургическое отделение интенсивной терапии в MGH

2. Диагноз делирия, оцененный в соответствии с критериями DSM-5 (DSM-5) лицензированным психиатром

3. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30 кг/м^2 включительно на момент скрининга

4. Вес не менее 60 кг (132 фунта) на момент скрининга

5. Достаточно физически здоров для сублингвального приема дексмедетомидина, по мнению исследовательской и клинической команды

[01149] *Критерии исключения:*

1. Согласно задокументированным клиническим данным или отчету исследовательской команды, пациент имеет следующие диагностированные состояния:

- Деменция
- Значимое травматическое повреждение головного мозга
- Инсульт в анамнезе со стойкими неврологическими нарушениями

2. Наличие любого из следующих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

- Синдром слабости синусового узла
- Частота сердечных сокращений в покое < 55 ударов в минуту или систолическое кровяное давление <100 mmHg или > 160 mmHg, или диастолическое BP <70 mmHg или ~ 95 mmHg при включении в исследование и до введения дозы.
- Признаки ишемии сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 отведениях
- Скорректированный интервал QT > 450 мс
- Наличие постоянного кардиостимулятора

3. Согласно медицинской карте (записи, прием лекарственных средств в настоящее время, схемы):

- AV-блокада второй степени (или выше) без кардиостимулятора
- Известная аллергия или нежелательная реакция на дексмедетомидин
- Применение дексмедетомидина в настоящее время

4. Невозможность сублингвального приема дексмедетомидина из-за сильной ажитации, неврологических нарушений, статуса NPO или по другой причине.

5. Печеночная недостаточность (функциональные пробы печени более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)

6. Тяжелая почечная недостаточность (GFR < 30 мл/мин или нахождение пациента на диализе)

7. Вес < 60 кг

8. Беременность (у женщин; анализ сыворотки или мочи на hCG)

9. Отсутствие свободного владения английским языком

10. Предшествующее включение в исследование с получением исследуемого препарата во время настоящей или предыдущей госпитализации

[01150] Оценка критериев включения:

[01151] Критерии включения и исключения будут оцениваться поэтапно. Прежде чем обратиться к участникам/суррогатным лицам, персонал исследовательского центра просмотрит электронную медицинскую карту, чтобы оценить исключающие состояния, и обсудит с клиническими командами, если вопрос о наличии или отсутствии таких состояний является нерешенным. Только те пациенты, которые явно не соответствуют критериям исключения, будут дополнительно оцениваться психиатром-исследователем на предмет соответствия критериям включения и исключения.

[01152] В частности, психиатр-исследователь подтвердит диагноз делирия путем изучения медицинской документации, оценки состояния потенциального участника и обсуждения с клинической командой стационара, если после оценки останутся какие-либо вопросы относительно диагноза. Делирий будет диагностирован на основе критериев DSM-5:

1.) Наблюдается нарушение внимания и сознания.

2.) Психическое расстройство развивается в течение короткого периода времени, представляет собой резкое изменение по сравнению с исходным уровнем и имеет тенденцию колебаться в течение дня.

3.) Возникают дополнительные когнитивные нарушения.

4.) Наличие расстройства невозможно лучше объяснить фоновым нейрокогнитивным нарушением (например, деменцией).

5.) Расстройства не возникают на фоне резко сниженного уровня «пробуждения» (например, комы).

6.) Имеются данные о том, что расстройство является прямым физиологическим следствием другого заболевания, интоксикации или отмены веществ, воздействия токсина или вызвано множественными причинами.

[01153] Этот клинический диагноз будет поставлен в контексте психиатрической и когнитивной оценки, включая прикроватные тесты на ориентацию, внимание и память.

[01154] Если пациент соответствует критериям делирия, психиатр-исследователь затем проанализирует медицинскую карту пациента и поговорит с клинической командой стационара, чтобы определить, есть ли какие-либо критерии исключения. Чтобы убедиться, что клиническая команда считает, что участник с медицинской точки зрения способен переносить дексмедетомидин, их спросят, считают ли они участника подходящим для внутривенного введения дексмедетомидина, если у него/ее возникнет ажитация. Если участники соответствуют диагностическим критериям делирия и не соответствуют каким-либо критериям исключения, они будут считаться подходящими для включения в исследование.

[01155] После включения в исследование будут проведены лабораторные анализы и записана ЭКГ для подтверждения клинической стабильности до введения лекарственного средства. Если у участника возникнет ажитация сразу после включения в исследование и подтверждения клинической стабильности, участник может быть рандомизированным для получения исследуемого препарата. Если у участника нет признаков ажитации, его будут ежедневно контролировать на предмет возникновения ажитации (RASS $\geq$ 1) и рандомизировать только в случае/после развития ажитации. В то время как пациенты с ажитацией или без нее будут иметь возможность участвовать в исследовании, пленку с дексмедетомидином получат только те участники, у которых возникнет ажитация.

[01156] ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[01157] **А. Сбор данных и мониторинг**

[01158] Первичный скрининг и сбор данных. Как уже отмечалось, перед включением в исследование психиатры-исследователи будут оценивать пациента на предмет соответствия критериям включения и исключения посредством краткого просмотра медицинской документации, обсуждения с первичной командой лечащих клиницистов, диагностической оценки (критерии DSM-5) и оценки способности принимать решения. Для включенных субъектов, с целью сбора исходных характеристик будут рассмотрены медицинские карты (Таблица 26 – график процедур).

[01159] Дополнительный скрининг на предмет соответствия критериям получения исследуемого препарата. После включение в исследование будут проводиться лабораторные анализы, включая комплексную метаболическую панель

(глюкоза, натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, кальций, углекислый газ, магний, азот мочевины крови, креатинин, мочевая кислота, неорганический фосфор), а также исследования функции печени (щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза) [AST], аланинаминотрансфераза [ALT], гамма-глутамилтрансфераза, общий билирубин.

[01160] Кроме того, будет проводиться анализ на сывороточный хорионический гонадотропин человека (HCG; только для участников женского пола). Если указанные выше лабораторные исследования уже были проведены во время этой госпитализации, новые образцы отбираться не будут, если только не произошло изменение клинического состояния, которое могло бы повлиять на них. Наконец, будет записана стандартная ЭКГ в 12 отведениях. Оцениваемые параметры ЭКГ будут включать частоту сердечных сокращений и PR, QRS, QT и QTc с коррекцией по методу Bazett (QTcB) и Fridericia (QTcF). QTcF будет считаться стандартным интервалом QTc для оценки любых изменений QTc в ответ на исследуемое лекарственное средство. ЭКГ будут интерпретироваться исследователем, и, если необходимо, по медицинскому заключению главного исследователя или уполномоченного лица, результаты будут подтверждаться кардиологом, реаниматологом или анестезиологом. Введение исследуемого лекарственного средства не будет происходить до тех пор, пока не будут получены результаты всех необходимых лабораторных исследований и не будет подтверждено соответствие участника критериям получения исследуемого препарата.

[01161] **Мониторинг за развитием ажитации:** Ежедневно в течение рабочей недели участник будет оцениваться представителем исследовательской команды с помощью ричмондской шкалы седации-ажитации (RASS). Если/когда у участника обнаруживается значительная ажитация (определяемая по баллу RASS $\geq$ 1), участник будет проходить процедуры мониторинга исходного уровня и будет рандомизирован для получения одного из двух видов лечения.

[01162] **Рандомизация:** Участники будут рандомизированы для сублингвального получения 20 мкг или 60 мкг дексмедетомидина. Поскольку дексмедетомидин доступен в форме пленок по 10 и 60 мкг, те, кому будет назначено 20 мкг, получат две пленки по 10 мкг, а те, кому будет назначено 60 мкг, получат пленку 60 мкг и пленку плацебо, чтобы гарантировать заслепление персонала и участников. Участники будут получать повторную дозу каждые 30 минут до трех дополнительных доз, что приведет к

максимальным дозам 80 мкг и 240 мкг соответственно. Как исследователи, так и клиницисты будут заслеплены относительно группы участников, и только фармацевт исследования будет знать дозу лекарственного средства в пленках.

[01163] **Мониторинг на исходном уровне.** После включения участников, исследовательская группа будет записывать исходные показатели частоты сердечных сокращений, кровяного давления и насыщения кислородом. Будет записана ЭКГ и измерен QTcF. Затем врач оценит состояние пациента с помощью шкал RASS и DRS-R-98 с целью измерения исходной ажитации и тяжести делирия соответственно.

[01164] **Введение лекарственного средства**. Сублингвальную пленку с дексмедетомидином будет вводить врач-исследователь или медсестра-исследователь в соответствии с инструкциями производителя. В частности, пленка будет помещена в рот участника. Участники будут проинструктированы держать пленку во рту, пока она не растворится. Если участник не может держать лекарственное средство во рту (например, выплевывает его), повторная доза участнику назначена не будет. Введение дексмедетомидина будут повторять каждые 30 минут, если у участника сохраняется ажитация (RASS $\geq$1) и он не соответствует критериям прекращения приема со стороны сердечно-сосудистой системы. Время введения и максимальные дозы лекарственного средства приведены в Таблице 27:

[01165] Таблица 27. Время введения и максимальные дозы лекарственного средства

Группа	**Время введения (мин)**				**Общая доза**
	0	**30**	**60**	**90**	
20 мкг	20 мкг	20 мкг	20 мкг	20 мкг	80 мкг
60 мкг	60 мкг	60 мкг	60 мкг	60 мкг	240 мкг

[01166] **Мониторинг побочных эффектов.** Частота сердечных сокращений, кровяное давление, насыщение кислородом, применение дополнительного кислорода и применение прессоров будут постоянно контролироваться и записываться каждые 30 минут в карту участника Epic или с помощью телеметрического монитора /автоматической манжеты для измерения кровяного давления в течение 6 часов после первичного приема лекарственного средства (исходный уровень; Время 0). ЭКГ будет

выполняться через 1,5, 3, 4,5 и 6 часов, а интервал QTc будет рассчитываться по формуле Fridericia, как описано выше. Персонал исследовательского центра также будет наблюдать за участником и разговаривать с медсестрой через 6 часов для оценки любых других побочных эффектов/жалоб, которые пациент мог иметь в течение времени после введения лекарственного средства. Побочные эффекты/жалобы будут надлежащим образом оценены с учетом перечня побочных эффектов дексмедетомидина, о которых сообщалось в ходе периода постмаркетингового наблюдения.

[01167] **Мониторинг тяжести ажитации и делирия**. Персонал исследовательского центра (координатор исследования, медсестра или психиатр-исследователь) будет оценивать пациента по шкале RASS каждые 30 минут (до 6 часов после исходного уровня) для контроля ажитации. Оценка по шкале DRS-R-98 будет выполняться врачом-исследователем через 1, 2, 3, 4 и 6 часов после исходного уровня для оценки изменений тяжести делирия. Если пациентам требуется дополнительное лечение для купирования ажитации после приема лекарственного средства в течение 6-часового периода мониторинга, все оценки эффективности и безопасности с этого момента будут продолжены, но эти моменты времени для этих пациентов не будут анализироваться при анализе первичных данных.

[01168] Введение препарата будет остановлено в любое время, если произойдет одно из следующих явлений:

1) Снижение систолического или диастолического кровяного давления более чем на 30 mm Hg.

2) Падение только систолического BP < 95 mmHg.

3) Падение только диастолического BP < 55 mmHg.

4) Снижение ЧСС на 20 ударов в минуту или падение ниже 55 ударов в минуту.

5) ЭКГ демонстрирует QTc > 500 мс.

6) Достижение балла RASS -1.

[01169] Таблица 26. График проведения процедур исследования.

Показатель	**Предвари-тельное включение**	**Исход-ный уро-вень**	**Введе-ние препа-рата**	**30 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**2,5 ч**	**3 ч**	**3,5 ч**	**4 ч**	**4,5 ч**	**6 ч**
Скрининг на делирий (CAM-ICU)	X												
Диагноз делирия (DSM-5)	X												
Ажитация (RASS)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Тяжесть делирия (DSR-R-98)		X			X		X		X		X		X
Частота пульса		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Кровяное давление		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Насыщение кислородом		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Электрокардиограмма		X				X			X			X	X
Другие побочные эффекты													X

[01170] Исследуемые лекарственные средства:

[01171] В этом исследовании авторы будут вводить лекарственное средство сублингвально в форме пленки (рассасывается сублингвально) в дозе 20 или 60 мкг (при повторном введении участники могут получить суммарно до 80 мкг или 240 мкг соответственно).

[01172] Сбор данных

[01173] Исходные данные. Перед введением дексмедетомидина врач-исследователь проведет оценки RASS и DRS-R-98 для установления уровня ажитации и тяжести бреда. Частота сердечных сокращений, кровяное давление и насыщение кислородом будут записываться с телеметрического монитора участника и с использованием автоматической манжеты для измерения кровяного давления. В конце, будет записана ЭКГ, и врач-исследователь рассчитает интервал QTc.

[01174] Параметры сердечно-сосудистой системы и побочные эффекты. После введения дексмедетомидина частота сердечных сокращений, кровяное давление

и насыщение кислородом будут регистрироваться каждые 30 минут с помощью телеметрического монитора или карты Epic. Основываясь на результатах предыдущих исследований, авторы будут проводить мониторинг следующих побочных эффектов:

(a) Брадикардия – частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту (или снижение частоты сердечных сокращений на ≥ 20% по сравнению с исходным уровнем, если исходная частота сердечных сокращений < 70 ударов в минуту)

(b) Гипотензия – систолическое кровяное давление < 95 mmHg (или снижение систолического кровяного давления на ≥ 20% от исходного уровня, если исходное систолическое кровяное давление < 120 mmHg), или добавление или повышение дозы вазопрессоров

(c) Тахикардия – частота сердечных сокращений > 100 ударов в минуту (или повышение частоты сердечных сокращений на ≥ 20% по сравнению с исходным уровнем, если исходная частота сердечных сокращений > 83 ударов в минуту)

(d) Гипертензия – систолическое кровяное давление > 160 mmHg (или повышение систолического кровяного давления на ≥ 20% по сравнению с исходным уровнем, если исходное систолическое кровяное давление > 133 mmHg)

(e) Гипоксия – насыщение кислородом < 90% (или снижение абсолютного значения насыщения кислородом на ≥ 5%, если исходное насыщение кислородом менее 95%), или увеличение количества подачи дополнительного кислорода, необходимого для поддержания насыщения кислородом > 90%

(f) Изменения ЭКГ (включая удлинение интервала QTc) — параметры ЭКГ будут включать частоту сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS, интервал QT и интервал QTc (коррекция частоты с помощью методов QTcB и QTcF). Будут представлены обобщенные результаты ЭКГ и изменения по сравнению с исходным уровнем. Количество и процент участников с увеличением интервала QTc от исходного уровня до 90-минутного момента времени ЭКГ будут обобщены с применением следующих категорий изменений:

a. Увеличение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем от >30 до ≤60 мс

b. Увеличение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем >60 мс

Кроме того, значения QTc будут обобщены по полу от нормального до удлиненного в соответствии с рекомендациями Комитета по патентованным лекарственным средствам (CPMP), которые следует учитывать при оценке возможного удлинения интервала QT, что приведено в Таблице 28:

[01175] *Таблица 28. Интервалы QTcF: верхние и нижние пределы нормальных, пограничных и удлиненных интервалов*

	Мужчины	**Женщины**
Нормальный	≤430 мс	≤450 мс
Пограничный	от >430 до ≤450 мс	от >450 до ≤470 мс
Удлиненный	>450 мс	>470 мс

Примечание. В соответствии с рекомендациями CPMP.

[01176] Точно так же количество и процент участников с абсолютными значениями интервала QTc выше определенных пороговых значений будут обобщены по полу с учетом следующих пределов в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH) E14:

- Интервал QTc от >450 до ≤480 мс
- Интервал QTc >480 мс
- Интервал QTc ≥500 мс

[01177] Будет предоставлен список участников с изменением QTc по сравнению с исходным уровнем от 30 до 60 мс и ≥60 мс. Спонсору также будет предоставлен список участников с патологически измененными значениями интервала QTc (от >450 мс до <500 мс и ≥500 мс).

[01178] **Побочные эффекты, не связанные с сердечно-сосудистой системой.** В ходе заключительной оценки (через 6 часов после первой дозы лекарственного

средства) участникам будет задан следующий вопрос: «Замечали ли вы какие-либо новые физические проблемы или побочные эффекты после приема исследуемого лекарства?» Кроме того, медсестре, которая в большей мере ухаживала за участником, будет задан вопрос о том, были ли у пациента признаки или симптомы новых заболеваний или побочных эффектов (например, ригидность мышц, тремор, сыпь) после введения лекарственного средства, с использованием при этом контрольного перечня побочных эффектов, о которых сообщалось в периоде пост-маркетингового наблюдения.

[01179] Влияние на ажитацию и степень тяжести делирия**.**

[01180] **(a) Ажитация:** Ажитацию будут измерять с помощью шкалы RASS, состоящей из 10 пунктов, для количественной оценки уровней сознания и ажитации. Это валидированное измерение можно провести менее чем за одну минуту, и оно имеет четкие определения уровней «пробуждения»/ажитации. Оценка RASS будет проводиться на исходном уровне и каждые 30 минут (до 6 часов после исходного уровня) координатором исследования, медсестрой-исследователем или психиатром-исследователем.

[01181] **(b) Тяжесть делирия:** Для оценки тяжести делирия будут применять DRS-R-98. Эту шкалу из 16 пунктов можно применять для скрининга/диагностики делирия, но она также включает 13 пунктов для оценки тяжести делирия. Указанная шкала является надежной и была валидирована у пациентов с делирием. Оценка по этой шкале будет проводиться врачом-исследователем на исходном уровне, а затем через 1, 2, 3, 4 и 6 часов после первичного введения дексмедетомидина.

Пример 7: рандомизированное, простое слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 1, с разовой возрастающей дозой для изучения фармакокинетики, безопасности и переносимости сублингвальной пленки дексмедетомидина (состав по Примеру 1) у здоровых взрослых добровольцев

[01182] Это было рандомизированное, простое слепое, плацебо-контролируемое исследование для изучения фармакокинетики, безопасности и переносимости разовой возрастающей дозы с 4 группами дозирования у здоровых взрослых мужчин и женщин (18-65 лет). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Институциональным наблюдательным советом сайта (ов). Это исследование было проведено в соответствии

с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей клинической практики ICH (GCP).

[01183] Основная цель: определить фармакокинетику, безопасность и переносимость сублингвальной пленки дексмедетомидина в различной концентрации для определения соответствующих концентраций доз для пленок, которые будут использоваться в последующих клинических исследованиях.

[01184] Вторичные цели:

1. Определить PD-эффекты на сублингвальную пленку с дексмедетомидином в различной концентрации.

2. Определить взаимосвязь между PD-эффектами и концентрациями дексмедетомидина в плазме.

3. Определить время до наступления сонливости после сублингвального введения пленки с дексмедетомидином.

4. Определить продолжительность седативного эффекта после сублингвального введения пленки с дексмедетомидином.

5. Определить приблизительное время растворения сублингвальных пленок с дексмедетомидином гидрохлоридом в SL-пространстве.

6. Определить местное раздражение, которое может быть вызвано сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

[01185] Критерии оценки

[01186] Первичные

[01187] Фармакокинетика

1. Площадь под кривой (AUC0-12, AUC0-24, AUC0-inf) от 0 до 12 часов и от 0 до 24 часов после введения дозы для концентрации дексмедетомидина в плазме.

2. Определить пиковую концентрацию дексмедетомидина в плазме (Cmax).

3. Определить время, соответствующее пиковому уровню концентрации дексмедетомидина (Tmax).

4. Определить конечный период полувыведения (t1/2) дексмедетомидина из центрального компартмента.

5. Определить объем распределения (Vz) дексмедетомидина.

6. Определить клиренс дексмедетомидина (CL) из центрального компартмента.

[01188] Безопасность и переносимость

1. Определить параметры электрокардиограммы (ЭКГ) и патологически измененные показатели жизненно важных функций, включая нежелательные эффекты сублингвальной пленки дексмедетомидина различной концентарции на кровяное давление (BP), частоту сердечных сокращений или дыхание.

2. Определить патологически измененные лабораторные значения после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином.

3. Определить изменения при физикальном осмотре после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином

4. Количество субъектов, имеющих AE до дня 14-дня после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином.

5. Количество субъектов, которые прекратили исследуемое лечение или удалили SL пленки из-за AE или по другой причине.

6. Степень переносимости AE путем оценки количества субъектов, требующих:

•Гемодинамических вмешательств для поддержания BP;

•Кардиологических вмешательств для поддержания частоты сердечных сокращений;

Респираторных вмешательств для поддержания уровня насыщения кислородом.

[01189] Вторичные

1. Седативное действие оценивали с помощью RASS и визуальной аналоговой шкалы/седации (VAS/S) в день введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином.

2. Время в минутах и секундах от введения сублингвальной пленки дексмедетомидина до достижения балла RASS -1 в день приема сублингвальной пленки дексмедетомидина.

3. Время в минутах и секундах от достижения балла RASS -1 до исчезновения сонливости в день приема сублингвальной пленки дексмедетомидина.

4. Время в минутах и секундах от однократного введения сублингвальной пленки дексмедетомидина до ее полного растворения или до 30 минут.

[01190] Дизайн исследования: Это было рандомизированное, простое слепое, плацебо-контролируемое исследование для изучения PK, безопасности и переносимости препарата у здоровых взрослых мужчин и женщин (в возрасте 18-65 лет). В исследовании оценивали повышение дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина в 4 когортах здоровых взрослых участников.

[01191] Четыре (4) дозы оценивались на основе трех значений концентрации пленки 10 мкг, 40 мкг и 60 мкг: 10 мкг, 20 мкг (2 пленки x 10 мкг), 40 мкг и 60 мкг в когортах 1, 2, 3 и 4 соответственно. Во время рассмотрения данных по безопасности и переносимости доз в когорте 3 (40 мкг) было отмечено, что 6 субъектов, имеющих симптомы, сообщили о головокружении при вставании, четверо из которых имели сопутствующую перемежающуюся гипотензию или брадикардию (SBP/DBP/частота сердечных сокращений, с >30 mmHg снижением по сравнению с исходным уровнем, SBP <90 или DBP<60 или частота сердечных сокращений <50). Пока результаты оставались залепленными, было решено уменьшить запланированную дозу для когорты 4 до 40 мкг. Фактические дозы, вводимые субъектам в этом исследовании, включали 10 мкг (когорта 1), 20 мкг (когорта 2) и 40 мкг (когорта 3 и 4).

[01192]

[01193] Все подходящие участники, которые ранее были скринированы, прибыли в отделение клинических исследований (CRU) за день до поступления и оценки на исходном уровне. Они находились в CRU в течение 4 дней (День -1, 1, 2 и 3) и выписаны на День 4, и все это время находились под медицинским наблюдением.

Оценку всех участников до введения дозы проводили примерно между 07:00 и 09:00 после голодания в течение ночи продолжительностью по меньшей мере 8 часов. Участникам был предоставлен свободный доступ к питьевой воде, по меньшей мере, за один час до введения дозы. Для взятия проб на PK был вставлен венозный катетер. В начале каждой сессии исследования незаслепленный персонал вводил одну дозу сублингвальной пленки дексмедетомидина (Пример 1). Сублингвальную пленку с дексмедетомидином оставляли в сублингвальной полости до растворения. Оценки проводили каждые 5 минут в течение первых 15 минут, а затем каждые 15 минут для определения времени растворения пленки. Субъектов также оценивали на наличие местного раздражения в области, куда была помещена пленка. Субъектам не разрешалось сидеть или вставать в течение первых 2 часов после сублингвального введения пленки дексмедетомидина, за исключением проведения измерений ВР стоя. Через 2 часа субъектам разрешалось сесть в свои кровати, однако во время отбора образцов они должны были отдыхать в лежачем или полулежачем положении. ЭКГ, ВР и насыщение кислородом контролировали согласно графику (Таблица 29). Субъектам давали воду по желанию, по меньшей мере через 1 час после введения препарата. Стандартные приемы пищи предлагались примерно через 4, 8 и 12 часов после сублингвального приема пленки дексмедетомидина. Однако ни еда, ни питье не разрешались до тех пор, пока исследователь не подтвердит, что каждый субъект способен к пероральному приему, исходя из степени седативного эффекта и способности контролировать мочеиспускание. Посещение туалета также было разрешено, но с сопровождающим. В День 2 и 3 не было диетических ограничений, но было полное ограничение курения и употребления алкоголя в течение всего периода пребывания в CRU. После забора плазмы в течение 24 часов после введения сублингвальной пленки дексмедетомидина оценку безопасности и переносимости продолжали проводить до утра Дня 4 (день выписки) и повторяли на День 5, День 7 ± 1 и День 14 ± 2.

[01194] Количество субъектов:

[01195] В исследовании оценивали повышение дозы сублингвальной пленки дексмедетомидина (состав по Примеру 1) в 4 когортах здоровых взрослых субъектов. В первые две когорты (когорта 1 и когорта 2) было включено двенадцать (12) новых

субъектов на группу, рандомизированных в соотношении 2:1, т.е. 8 получали сублингвальную пленку с дексмедетомидином и 4 получали пленку с плацебо.

Субъекты, получавшие активное лекарственное средство в когорте 1/когорте 2, должны были быть переведены на получение высокой дозы активного лекарственного средства в когорте 3/когорте 4, а субъекты, получавшие плацебо в когорте 1/когорте 2, должны были получать плацебо в когорте 3/когорте 4 соответственно. Шесть новых субъектов должны были быть рандомизированы для получения активного лекарственного средства в когорте 3/когорте 4. Дозопропорциональность и ответ на воздействие дозы должны были оцениваться у субъектов, которые перешли в когорту 3/когорту 4. Эффект сублингвальной пленки с дексмедетомидином на BP, частоту сердечных сокращений, балл RASS, другие AE и параметры PK должны были оцениваться у новых субъектов, которые ранее не подвергались воздействию сублингвальных пленок с дексмедетомидином. В случае выбывания субъекта, получающего плацебо, при переходе от когорты 1 к когорте 3 или от когорты 2 к когорте 4, необходимо было рандомизировать дополнительных новых субъектов, чтобы общее количество субъектов составило 4 субъекта в группе плацебо в когорте 3 и когорте 4.

[01196] Таблица 29. График оценок

Активность	**Скрининг**	**День -1 (Госпитализация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуемого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблюдение в CRU)**	**День 4 (Во время выписки)**	**День 5 (Визит 2)[4]**	**День 7±1 (Визит 3)[4]**	**День 14±2 (Визит 4, EOS)[4]**
Форма информированного согласия	X							
Демографические данные	X							
Медицинский анамнез	X	X						
Вес/индекс массы тела	X	X			X	X	X	X
Рост	X							
Критерии	X	X	X					

Активность	**Скрининг**	**День -1 (Госпитализация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуемого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблюдение в CRU)**	**День 4 (Во время выписки)**	**День 5 (Визит 2)[4]**	**День 7±1 (Визит 3)[4]**	**День 14±2 (Визит 4, EOS)[4]**
включения/ исключения								
Рандомизация		X						
Лаб. исследования безопасности (Биохимию, гематологию, U/A, UDS[2] выполняли в местной лаборатории отделения)	X	X			X			
Тест на беременность (HCG в крови)	X							
Тест на беременность (HCG в моче)		X						
Коагуляция (PT/INR)	X							
Физикальный осмотр	X	X		X	X	X	X	X
Полное неврологическое обследование	X						X	
Краткое неврологическое обследование		X	X (при разрешении сонливости после приема препарата)					
Показатели жизненно важных функций (систоличе-	X	X	0 (до введения дозы), 10, 20 и 30 мин, затем	X	X	X	X	X

Активность	**Скрининг**	**День -1 (Госпитализация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуемого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблюдение в CRU)**	**День 4 (Во время выписки)**	**День 5 (Визит 2)[4]**	**День 7±1 (Визит 3)[4]**	**День 14±2 (Визит 4, EOS)[4]**
ское и диастолическое кровяное давление, частота пульса, дыхание и насыщение кислородом)			каждые 15 мин до 6 часов. После этого, перед взятием образцов ФК (если применимо) (± 15 минут) или ежечасно до времени наступления сна и снова со взятием последнего образца через 24 часа (± 15 минут).					
Кровяное давление в положении стоя		X (ночью)	X (-2 часа до введения дозы, 2, 4, 6 часов после введения дозы)	X	X			
ЭКГ	X	X	Каждые 3 часа (от 0 до 6 часов после введения дозы (±15 мин).	X	X	X	X	X
Госпитализация в отделение		X						
Приготовление			X					

Активность	**Скрининг**	**День -1 (Госпитализация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуемого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблюдение в CRU)**	**День 4 (Во время выписки)**	**День 5 (Визит 2)[4]**	**День 7±1 (Визит 3)[4]**	**День 14±2 (Визит 4, EOS)[4]**
исследуемого препарата (незаслепленный фармацевт)								
Постановка венозного катетера			X					
Сублингвальный прием исследуемого препарата			X					
Растворения пленки на слизистой оболочке щеки			X (Раздел 9.5.1.3.1)					
Буккальный/ сублингвальный осмотр на предмет местного раздражения	X	X	X (каждый час, начиная с периода до введения дозы до времени сна и снова со взятием последнего образца через 24 часа (±15 минут).	X	X	X	X	X
RASS[3]			X 0 мин, каждые 5 мин до достижения сонливости (балл RASS -1) затем каждые 15 мин до исчезновен					

Активность	**Скрининг**	**День -1 (Госпитализация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуемого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблюдение в CRU)**	**День 4 (Во время выписки)**	**День 5 (Визит 2)[4]**	**День 7±1 (Визит 3)[4]**	**День 14±2 (Визит 4, EOS)[4]**
			ия сонливости До взятия образца PK, до исчезновения сонливости					
VAS/S			0 мин, каждые 30 мин до исчезновения сонливости До взятия образца PK (±5 мин)					
Подготовка		X						
Взятие образца PK			Согласно графику взятия образцов (Раздел 9.5.1.4.3)					
Выписка					X			
Сопутствующие препараты	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X (Раздел 9.5.1.3.2.7)	X	X	X	X	X	X	X

ЭКГ: электрокардиограмма; hCG: хорионический гонадотропин человека; PK: фармакокинетика; PT/INR: протромбиновое время/международное нормализованное отношение; RASS: Ричмондская шкала седации-ажитации; U/A: анализ мочи; UDS: скрининг мочи на наркотические вещества; VAS/S: визуальные аналоговые шкалы/седация

[1] Оценки перед введением дозы имели окно за 60 минут до введения препарата.

Активность	**Скри-нинг**	**День -1 (Госпита-лизация; Визит 1)**	**День 1 (Введение дозы исследуе-мого препарата)[1]**	**День 2 и 3 (Наблю-дение в CRU)**	**День 4 (Во время выпи-ски)**	**День 5 (Ви-зит 2)[4]**	**День 7±1 (Ви-зит 3)[4]**	**День 14±2 (Ви-зит 4, EOS)[4]**
[2] UDS в день выписки не выполняли [3] Если субъект не возникла сонливость (балл RASS -1) в течение 90 минут после введения дозы или ранее, процедуру следует выполнять с шагом 5 минут до 90 минут после введения дозы, затем с шагом 15 минут до 120 минут после введения дозы. Для RASS было 3-минутное окно. [4] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физикального осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день простого слепого исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не вернется к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не сочтет отклонение больше не имеющим клинической значимости.								

[01197] Критерии включения:

1. Здоровые мужчины и небеременные/не кормящие грудью женщины в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

2. Субъекты, которые были способны дать письменное информированное согласие на исследование

3. Субъекты с массой тела ≥ 50 кг и индексом массы тела (ИМТ) в диапазоне 19–30 кг/м2 включительно

4. Субъекты, прошедшие физикальное обследование и показатели жизненно важных функций которых признаны PI или уполномоченным лицом как находящиеся в пределах нормы.

5. Субъекты, чьи клинические лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический анализ крови и анализ мочи) находились в пределах нормы или были клинически приемлемыми по мнению PI или уполномоченного лица.

6. Субъекты, которые были достаточно физически здоровы, чтобы получить SL дозу сублингвальной пленки дексмедетомидина, и хорошо переносили сонливость, по мнению PI или уполномоченного лица.

7. Субъекты, свободно владеющие английским языком и способные понимать письменные и устные требования протокола на английском языке.

8. Субъекты, которые хотели и могли быть помещены в CRU примерно на 4-5 дней для каждой дозовой когорты и соблюдали график процедур и требования исследования.

9. Субъекты, у которых был надежный внутрисосудистый доступ для взятия образцов крови.

10. Субъекты мужского пола, если они не подверглись вазэктомии, должны согласиться на использование презерватива со спермицидом или воздерживаться от половых контактов во время исследования и в течение 3 месяцев после прекращения приема препарата.

11. Субъекты мужского пола не должны сдавать сперму, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение 90 дней после последнего введения исследуемого препарата.

12. Для женщин детородного возраста, субъект женского пола должен быть готов практиковать клинически приемлемый метод контроля над рождаемостью, по меньшей мере за 30 дней до первого введения исследуемого препарата, во время исследования и в течение по меньшей мере 30 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

13. Для женщин, не способных к деторождению, субъект должен быть хирургически стерильным (т.е. перенесшим гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию или перевязку маточных труб) или находиться в состоянии менопаузы (по меньшей мере 1 год без менструаций), что подтверждается уровнями фолликулостимулирующего гормона (FSH).

[01198] Критерии исключения:

1. Субъекты с аллергической реакцией или непереносимостью исследуемого препарата или родственных соединений и добавок в анамнезе.

2. Субъекты с анамнезом серьезных хирургических вмешательств в течение 4 недель до скрининга.

3. Субъекты с анамнезом серьезной черепно-мозговой травмы.

4. Субъекты с алкогольной или наркотической зависимостью в анамнезе по критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств IV в течение 6-месячного периода до включения в исследование.

5. Субъекты с анамнезом или с наличием клинически значимых психических заболеваний с умственной отсталостью, пограничным расстройством личности, тревожным расстройством или органическим мозговым синдромом.

6. Субъекты с ортостатической гипотензией в анамнезе (т. е. устойчивым снижением систолического BP (SBP) по меньшей мере на 20 mmHg или диастолического BP (DBP) на 10 mmHg или и того, и другого, в пределах 3 минут после перемещения в стоячее положение или наклона головы вверх не менее чем на 60° на наклонном столе) и с высоким тонусом блуждающего нерва.

7. Субъекты, которые регулярно потребляют большое количество ксантинсодержащих веществ (т.е. более 5 чашек кофе или эквивалентное количество ксантинсодержащих веществ в день).

8. Субъекты, которые принимают поддерживающие препараты, которые могли ингибировать или индуцировать фермент CYP2A6.

9. Субъекты, которые получали дексмедетомидин или другие альфа-2-агонисты в течение 1 недели до начала исследования.

10. Субъекты, у которых было клинически значимое апноэ во сне или хроническая обструктивная болезнь легких или астма в анамнезе.

11. Субъекты, имеющие суицидальные тенденции, по мнению PI или уполномоченного лица.

12. Субъекты с клинико-лабораторными отклонениями (включая положительный результат на гепатит B, гепатит C, ВИЧ), если не проведено лечение до наступления состояния ремиссии.

13. Субъекты с патологически измененными показателями жизненно важных функций по мнению PI или уполномоченного лица, если не достигнуто состояние ремиссии.

14. Субъекты, которые были включены в другое клиническое исследование (например, лабораторное или клиническое исследование) или получали исследуемый препарат в течение последних 30 дней (или в течение 5 периодов полувыведения исследуемого препарата, если > 30 дней).

15. Субъекты, у которых частота сердечных сокращений в покое составляла <65 ударов в минуту или SBP <110 mmHg или > 140 mmHg, или DBP < 70 mmHg или >100 mmHg на скрининге и перед введением дозы. Имеются признаки клинически значимых патологических изменений на ЭКГ в 12 отведениях. Субъекты, которые ранее не соответствовали критериям приемлемости во время скринингового визита или перед введением дозы в День 1 из-за наличия пункта исключения 15 с частотой сердечных сокращений в покое <70 ударов в минуту, но не < 65 ударов в минуту, могут быть повторно скринированы.

16. Субъекты с измененной анатомической структурой полости рта/щек, воспалением или патологией, которые, по мнению PI, могут повлиять на SL введение и всасывание препарата.

17. Субъекты с печеночной недостаточностью или с печеночной дисфункцией, определяемой как печеночная дисфункция в анамнезе и с показателями аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST), превышающими норму более чем в 2 раза за последние 6 месяцев до введения исследуемого препарата.

18. Субъекты, которые были донорами крови в течение 30 дней до скрининга или которые были донорами плазмы в течение 7 дней до скрининга.

19. Субъект, который входил в состав исследовательского персонала или был членом семьи кого-либо из исследовательского персонала.

[01199] Продолжительность исследования: 39-42 дня.

Проведенное лечение

В День 1 проводилось следующее лечение:

Активное: пленка дексмедетомидина гидрохлорида SL в дозах: 10 мкг (1 пленка x 10 мкг), 20 мкг (2 пленки x 10 мкг) и 40 мкг (1 пленка x 40 мкг)

Плацебо: SL пленка плацебо

Когорта 1 и Когорта 2 получали 10 мкг и 20 мкг (2 пленки по 10 мкг) соответственно, Когорта 3 и Когорта 4 получали 40 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной пленки. Все когорты получали сопровождающее плацебо. За исключением когорты первой дозы (доза 10 мкг), каждый последующий уровень дозы утверждали после анализа безопасности в когорте с предыдущем уровнем дозы. Сублингвальная пленка с дексмедетомидином гидрохлоридом отличалась (имела точки) от плацебо по внешнему виду.

[01200] Результаты:

[01201] Анализ набора данных

[01202] Совокупность пациентов для оценки безопасности

[01203] В совокупность пациентов для оценки безопасности входят все рандомизированные субъекты, получившие по меньшей мере 1 дозу препарата в простом слепом исследовании (n=42).

[01204] Совокупность пациентов для оценки фармакокинетики

[01205] Совокупность пациентов для оценки PK включает 28 субъектов, получающих сублингвальную пленку с дексмедетомидином. Четырнадцать субъектов, получавших плацебо, не были включены в анализ PK. Для субъектов, получавших только плацебо, представлены следующие параметры в зависимости от времени: визуальная аналоговая шкала/седация (VAS/S), Ричмондская шкала ажитации-седации (RASS) и показатели жизненно важных функций (диастолическое кровяное давление,

систолическое кровяное давление, частота пульса, частота дыхания и насыщение кислородом).

[01206] Совокупность пациентов для оценки PD

[01207] В совокупность пациентов для оценки PD входят все рандомизированные субъекты, получившие по меньшей мере 1 дозу препарата в простом слепом исследовании и которым были выполнены оценки PD после исходного уровня (n = 42).

[01208] Демографические и другие исходные характеристики

[01209] В целом, большинство здоровых субъектов, участвовавших в исследовании (59,5%), были белыми (не испанского или латиноамериканского происхождения), меньшая часть (31,8%) – темнокожими (афроамериканцами). В исследовании участвовал 1 (2,4%) субъект испанского или латиноамериканского происхождения и 1 (2,4%) азиат.

[01210] В целом количество мужчин и женщин в исследовании было сопоставимо: 22 (52,4%) всех субъектов были мужчинами и 20 (47,6%) женщинами. Средний возраст составил 44,8 года; субъекты были в возрасте от 20 до 65 лет; 22 (52,4%) субъекта были в возрасте от 20 до 49 лет и 20 (47,6%) субъектов были в возрасте от > 49 до 65 лет.

[01211] Большинство субъектов в группе плацебо были мужчинами (64,3%). Среди субъектов, которым вводили сублингвальную пленку дексмедетомидина, доля мужчин (46,4%) и женщин (53,6%) была сопоставимой.

[01212] Физические показатели в группе плацебо и сублингвальной пленки дексмедетомидина также были сопоставимы: средний индекс массы тела (ИМТ) составил 25,50 кг/м^2 у субъектов, которым вводили сублингвальную пленку дексмедетомидина, и 25,83 кг/м^2 – в группе плацебо.

[01213] Фармакокинетические результаты: Дексмедетомидин быстро всасывался с измеримыми концентрациями, наблюдаемыми через 10 минут для всех уровней доз и до 8 часов после введения дозы для уровней доз 10 мкг и до 10 и 12 часов после введения дозы для уровней доз 20 мкг и 40 мкг, соответственно, с коротким средним показателем t1/2 , который находился в диапазоне от 1,82 до 2,16 ч. Профили средних

значений зависимости концентрации DEX в плазме ± SD от времени для каждой дозы (полулогарифмическая шкала), построенные с учетом времени отбора образцов до 8 часов после введения дозы, представлены на Фиг. 8. Оценка пропорциональности дозы продемонстрировала, что значения Cmax и AUC увеличивались пропорционально дозе, при этом среднее значение Cmax находилось в диапазоне от 29,21 до 122,84 нг/л, а среднее значение AUC_{0-inf} находилось в диапазоне от 130,62 до 561,57 ч•нг/л. Аналогичные тенденции наблюдались для AUClast и AUC_{0-24} (Таблицы 30-32; Фиг. 9A-9C)).

[01214] Таблица 30: обобщены параметры фармакокинетики 10 мкг дексмедетомидина в пленке для сублингвального введения у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с дексмедетомидином, 10 мкг					
ID субъекта	**Cmax (нг/л)**	**Tmax (ч)**	**t1/2 (ч)**	**AUClast (ч*нг/л)**	**AUC0-INF (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	
1011	30,87	1,00	2,75	114,35	138,82
1012	24,53	1,50	2,58	98,28	
1016	35,19	2,00	1,24	119,28	129,17
N	8	8	8	8	6
Среднее значение	30	1,752	2,163	115,271	139,37
SD	6,930	0,66	0,693	37,05	47,69
CV%	23,1	37,62	32,0	32,1	34,22
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
Среднее геометрическое	29,214	1,65	2,051	109,22	130,62
Геометрическое CV%	25,79	39,08	37,61	38,59	44,75

[01215] Таблица 31: обобщены параметры фармакокинетики 20 мкг дексмедетомидина в пленке для сублингвального введения у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с дексмедетомидином, 20 мкг					
ID субъекта	**Cmax (нг/л)**	**Tmax (ч)**	**t1/2 (ч)**	**AUClast (ч*нг/л)**	**AUC0-INF (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	259,50	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 значение	62,37	1,71	1,824	265,092	285,10
SD	28,982	0,70	0,221	123,337	129,91
CV%	46,47	40,75	12,1	46,5	45,57
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
Среднее геометрическое	-	1,601	1,813	-	-
Геометрическое CV%	-	41,30	11,95	-	-

[01216] Таблица 32: обобщены параметры фармакокинетики 40 мкг дексмедетомидина в пленке для сублингвального введения у здоровых добровольцев

Сублингвальная пленка с дексмедетомидином, 40 мкг					
ID субъекта	**Cmax (нг/л)**	**Tmax (ч)**	**t1/2**	**AUClast (ч*нг/л)**	**AUC0-INF (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		378,67	
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	11	12	11
Среднее значение	127,37	1,47	1,88	542,02	582,24
SD	35,79	0,49	0,25	157,144	158,70
CV%	28,10	33,75	13,44	28,99	27,25
мин.	78,06	1,00	1,38	292,84	310,29
Медиана	125,14	1,28	1,83	500,86	534,00
Макс.	204,03	2,02	2,42	777,66	806,08
Среднее геометрическое	122,84	1,39	1,87	520,58	561,57
Геометрическое CV%	28,87	35,22	13,7	30,84	29,65

[01217] Фармакодинамические результаты:

[01218] Седативное действие сублингвальной пленки с дексмедетомидином оценивали с помощью RASS и визуальной аналоговой шкалы/седации (VAS/S) в день введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином. Указанная оценка включала:

•Время в минутах и секундах от введения сублингвальной пленки дексмедетомидина до достижения балла RASS -1;

•Время в минутах и секундах от достижения балла RASS -1 до исчезновения сонливости в день приема сублингвальной пленки дексмедетомидина;

•Время в минутах и секундах от однократного введения сублингвальной пленки дексмедетомидина до ее полного растворения или до 30 минут.

•Ричмондская шкала седации-ажитации

[01219] Все баллы RASS, оцененные в ходе исследования, находились в диапазоне от -2 (легкая седация) до 0 (бодрость и спокойствие). Исходный балл для всех испытуемых был равен 0 (настороженность и спокойствие). В целом, сонливость (балл по шкале RASS –1) достигалась у 14 субъектов во время всех процедур. Из них 2 получали дозу 10 мкг, 4 получали дозу 20 мкг, 5 получали дозу 40 мкг и 3 получали плацебо. Два субъекта также достигли легкой седации (балл по шкале RASS -2), один получал дозу 10 мкг, а другой получал плацебо.

[01220] Среднее время до достижения сонливости по сравнению с исходным уровнем для субъектов, получавших сублингвальную пленку дексмедетомидина и плацебо, обобщено в Таблице 33. В целом, время достижения сонливости было различным во всех группах лечения и варьировалось от 19 минут до 85 минут в группах сублингвальной пленки дексмедетомидина и от 19 минут 17 секунд до 107 минут 29 секунд в группе плацебо. Статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось ни для группы лечения 10 мкг, ни для группы лечения 40 мкг.

[01221] Продолжительность времени от возникновения сонливости (балл по шкале RASS -1) до ее исчезновения у субъектов, которым сублингвально вводили пленку дексмедетомидина и плацебо, обобщена в Таблице 34. В целом, продолжительность времени от возникновения сонливости (балл по шкале RASS -1) до ее исчезновения была вариабельной во всех группах лечения и составляла от 05 минут 05 секунд до 91 минуты. Средняя продолжительность у субъектов, которым вводили сублингвальную пленку дексмедетомидина, составляла 48 минут 24 секунды, а у субъектов, которым вводили плацебо, средняя продолжительность составляла 37 минут 25 секунд.

[01222] Таблица 33. Достижение сонливости (в минутах: секундах) по сравнению с исходным уровнем с баллом по шкале RASS -1

Статисти-ческие	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**				
	Когорта 1	**Когорта**	**Когорта 3**	**Когорта**	**Когорта 3+4**

данные	(10 мкг)		2 (20 мкг)	(40 мкг)		4 (40 мкг)	(40 мкг)	
	Актив-ное лече-ние (N=8)	Плаце-бо (N=4)	Актив-ное лечение (N=8)	Актив-ное лечение (N=8)	Плаце-бо (N=4)	Актив-ное лечение (N=4)	Актив-ное лечение (N=12)	Плаце-бо (N=6)
n	2	2	4	3	1	2	5	1
Среднее значение (SD)	31:30 (3:32)	65:47 (58:58)	59:16 (18:16)	47:30 (10:27)	19:17	24:00 (7:40)	38:60 (15:15)	19:17
Медиана	31:30	65:47	54:20	44:20	19:17	24:00	39:00	19:17
Минимум, максимум	29:00, 34:00	24:50, 107:29	44:00, 85:00	39:00, 59:10	19:17, 19:17	19:00, 29:00	19:00, 59:10	19:17, 19:17
P-значение по сравнению с плацебо	1,000			0,5000			0,6667	

[a]P-значение основано на непараметрическом двустороннем (точном) критерии Уилкоксона.

n-количество субъектов, достигших балла RASS по меньшей мере -1 в любое время в течение первых 2 часов

[01223] Таблица 34 Продолжительность от достижения балла RASS -1 до исчезновения сонливости (в минутах:секундах)

Статистические данные	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином							
	Когорта 1 10 мкг (N=8)	Когорта 2 20 мкг (N=8)	Когорта 3 40 мкг (N=8)	Когорта 4 40 мкг (N=4)	Когорта 3 и 4 40 мкг (N=12)	Всего, активное лечение[a] (N=28)	Объединенное плацебо[a] (N=14)	Всего[a] (N=42)
n	2	4	3	2	5	11	2	13
Среднее значение (SD)	84:30 (9:12)	53:49 (10:56)	28:00 (30:29)	32:03 (38:07)	29:37 (28:52)	48:24 (28:45)	37:25 (10:38)	46:43 (26:44)

Медиана	84:30	52:39	15:01	32:03	15:01	59:00	37:25	45:12
Минимум, максимум	78:00 ,91:00	44:00, 66:00	6:10, 62:50	5:05, 59:00	5:05, 62:50	5:05, 91:00	29:54, 44:56	5:05, 91:00

[a]Столбцы «Всего, активное лечение», «Объединенное плацебо» и «Всего» включают подсчеты оценок, а не подсчеты на уровне субъектов.

n – количество субъектов, достигших балла RASS по меньшей мере -1 в любое время в течение первых 2 часов

[01224] Визуальная аналоговая шкала/седация:

[01225] Субъективный седативный эффект дексмедетомидина оценивали с помощью VAS. Субъектов просили оценить свое самочувствие по 100-миллиметровой горизонтальной шкале, где 0 указывал на очень сонливость, а 100 – на очень настороженное состояние. В целом, баллы по шкале VAS были вариабельными, при этом самые низкие баллы обычно наблюдались через 1,0 и 1,5 часа у субъектов, получавших сублингвальную пленку с дексмедетомидином. Средние баллы, наблюдаемые перед введением дозы, а также через 0,5, 1, 1,5 и 2 часа после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином или плацебо, и P-значения представлены в Таблице 35 и на Фиг. 10. Статистически значимых различий между группами (активное лечение по сравнению с плацебо) не наблюдалось в Когорте 1 (10 мкг), Когорте 2 (20 мкг) и комбинированных Когортах 3 и 4 (доза 40 мкг). Статистически значимые различия наблюдались только в Когорте 3 (40 мкг). Однако о статистической значимости в этой когорте также сообщалось относительно оценки перед введением дозы ($P<0,05$; Таблица 35), что указывает на то, что условия исследования и вариабельность баллов могли повлиять на результат.

[01226] Время растворения сублингвальной пленки с дексмедетомидином:

[01227] Однократную дозу сублингвальной пленки с дексмедетомидином вводили сублингвально. Для когорты с дозой 20 мкг одновременно вводили две (2) пленки по 10 мкг. Пленку с препаратом оставляли в сублингвальной полости до растворения. Оценки проводили каждые 5 минут в течение первых 15 минут, а затем каждые 15 минут для определения времени растворения пленки. Среднее, медиана, а также минимальное и максимальное время растворения для каждой группы лечения в

минутах:секундах представлены в Таблице 36. В целом продолжительность времени от однократного введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином или пленки плацебо до ее полного растворения была вариабельной и составляла от 3 минут до 44 минут 11 секунд. Среднее (SD) и медианное время растворения были одинаковыми для сублингвальной пленки с дексмедетомидином (14:09 (11:33); 11:11, минуты: секунды) и плацебо (13:32 (12:49); 8:28, минуты: секунд). В ходе осмотра слизистой оболочки щек на предмет раздражения ни у одного из субъектов не было выявлено патологических отклонений в анатомической структуре полости рта/щек или признаков воспаления.

[01228] Оценка безопасности:

[01229] На основании результатов этого исследования можно сделать следующие выводы о безопасности:

[01230] •В исследовании не было зарегистрировано случаев смерти или серьезных TEAE. У одного субъекта, которому вводили сублингвальную пленку с 10 мкг дексмедетомидина, наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений >30 ударов в минуту (критерий исключения), поэтому он не мог продолжить участие в Когорте 3. Обобщенная информация о AE представлена в Таблице 37.

•Всего о 52 TEAE было сообщено у 25 из 28 субъектов (89%), которым вводили сублингвальную пленку дексмедетомидина, и о 20 TEAE было сообщено у 10 из 14 субъектов (71%), которым вводили плацебо. К концу исследования все TEAE закончились выздоровлением.

•У субъектов, которым вводили сублингвальную пленку дексмедетомидина, сообщали о TEAE с частотой 75% для группы с дозой 10 мкг, 88% для группы с дозой 20 мкг и 100% для группы с дозой 40 мкг. О TEAE, связанных с лекарственным препаратом, сообщалось с частотой 75% после введения в группе с дозой 10 мкг, 88% после введения в группе с дозой 20 мкг, 92% после введения в группе с дозой 40 мкг и 64% после введения плацебо.

[01231] Наиболее частым TEAE в ходе исследования была сонливость, о которой сообщалось с несколько большей частотой при дозах 20 мкг и 40 мкг (по 75 % каждая) по сравнению с дозой 10 мкг и плацебо (по 50 % каждой) (Таблица 38).

•Большинство TEAE были легкой степени тяжести во всех группах лечения, и сообщалось лишь о нескольких TEAE умеренных степени тяжести. TEAE умеренной степени тяжести наблюдались после введения дозы 10 мкг (1/12; 8%), дозы 40 мкг (2/30; 7%) и введения плацебо (4/20; 20%). В этом исследовании не сообщалось о серьезных TEAE.

[01232] Ни один субъект, получавший дозу в этом исследовании, не нуждался в гемодинамических/медицинских вмешательствах для поддержания BP, кардиологических вмешательствах для поддержания частоты сердечных сокращений или респираторных вмешательствах для поддержания насыщения кислородом. Ни один субъект не прекратил участие в исследовании из-за TEAE. Данные дополнительно приведены на Фиг.11-15.

•У двух субъектов были выявлены симптоматические изменения показателей жизненно важных функций, которые были сочтены клинически значимыми и зарегистрированы как TEAE, связанные с показателями жизненно важных функций. У одного субъекта, которому вводили плацебо, наблюдалось снижение DBP и SBP, которые были сочтены как связанные с лекарственным препаратом TEAE умеренной и легкой степени тяжести, соответственно, а у 1 субъекта, получавшего дозу 40 мкг, наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений, которое было сочтено как 2 связанных с лекарственным препаратом TEAE легкой степени тяжести. В течение 1 дня от возникновения все TEAE разрешились.

•Клинически значимых изменений лабораторных показателей и данных ЭКГ не было. Ни один из результатов физического осмотра не был расценен исследователями как клинически значимый. Результаты всех неврологических обследований, проведенных в ходе исследования, были нормальными, и ни у одного субъекта не было выявлено патологических отклонений в анатомической структуре полости рта/щек или воспаления во время осмотра на предмет раздражения слизистой оболочки щек.

[01233] Таблица 35. Обобщение результатов обследования по визуальных аналоговых шкалах/седации

Мо-	Статисти-	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4	Когорта	Все-

мент времени	ческие данные	(10 мкг)		(20 мкг)		(40 мкг)		(40 мкг)		3+4 (40 мкг)		го
		Активное лечение (N=8)	Плацебо (N=4)	Активное лечение (N=8)	Плацебо (N=4)	Активное лечение (N=8)	Плацебо (N=4)	Активное лечение (N=4)	Плацебо (N=2)	Активное лечение (N=12)	Плацебо (N=6)	(N=42)
До введения дозы	n	8	4	8	4	8	4	4	2	12	6	60
	Среднее значение (SD)	95,5 (12,73)	97,8 (4,50)	97,4 (6,25)	86,5 (21,30)	74,8 (35,29)	100 (0,00)	86,8 (25,84)	70,5 (41,72)	78,8 (31,78)	90,2 (24,09)	87,5 (24,18)
	P-значение	1		0,2384		0,0485 *		0,8		0,139		
0,5 ч	n	8	4	8	4	8	4	4	2	12	6	60
	Среднее значение (SD)	78,8 (23,50)	90,0 (11,52)	74,4 (20,87)	55,8 (35,61)	73,0 (25,72)	93,0 (12,68)	75,0 (22,67)	64,5 (48,79)	73,7 (23,71)	83,5 (28,09)	76,3 (24,24)
	P-значение	0,4788		0,2788		0,0465 *		0,8		0,2203		
1,0 ч	n	5	4	8	4	8	4	4	2	12	6	57
	Среднее значение (SD)	67,6 (33,30)	93,8 (6,65)	43,0 (38,26)	48,5 (48,50)	42,8 (32,98)	94,3 (10,18)	71,5 (22,61)	64,0 (49,50)	52,3 (32,13)	84,2 (28,22)	61,7 (34,97)
	P-значение	0,3175		0,9737		0,0121 *		0,8		0,0691		
1,5 ч	n	8	4	8	4	7	3	4	2	11	5	56
	Среднее значение (SD)	63,0 (29,69)	80,3 (30,18)	43,8 (40,02)	53,5 (48,64)	53,0 (41,68)	99,7 (0,58)	78,8 (25,59)	70,0 (42,43)	62,4 (37,52)	87,8 (26,72)	65,0 (36,06)
	P-значение	0,4586		0,4869		0,0167 *		0,9333		0,0627		
2,0 ч	n	8	4	8	4	7	3	3	2	10	5	54
	Среднее значение (SD)	81,8 (25,97)	74,5 (42,19)	54,9 (38,92)	59,0 (47,79)	50,9 (36,22)	99,7 (0,58)	73,0 (24,88)	72,5 (37,48)	57,5 (33,56)	88,8 (23,93)	67,9 (34,28)
	P-значение	0,9253		0,8848		0,0167 *		0,8		0,0513		

P-значения рассчитываются для активного лечения и плацебо для каждой когорты. P-значение основано на непараметрическом двустороннем (точном) критерии Уилкоксона.

*Статистически значимая разница между группами (активное лечение и плацебо)

[01234] аблица 36 Продолжительность времени от SL введении (в минутах:секундах) сублингвальной пленки дексмедетомидина до ее полного растворения (совокупность PD)

Статистические данные	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**							
	Когорта 1 10 мкг (N=8)	**Когорта 2 20 мкг (N=8)**	**Когорта 3 40 мкг (N=8)**	**Когорта 4 40 мкг (N=4)**	**Когорта 3 и Когорта 4 40 мкг (N=12)**	**Всего, активное лечение* (N=28)**	**Объединенное плацебо* (N=14)**	**Всего* (N=42)**
n	8	8	8	4	12	28	13	41
Среднее значение (SD)	9:03 (7:52)	23:49 (12:36)	14:26 (10:04)	4:26 (2:24)	11:06 (9:30)	14:09 (11:33)	13:32 (12:49)	13:58 (11:49)
Медиана	5:11	29:01	14:05	3:23	8:09	11:11	8:28	8:28
Минимум, максимум	3:00, 24:30	8:00, 44:01	3:18, 29:01	3:00, 8:00	3:00, 29:01	3:00, 44:01	3:00, 44:11	3:00, 44:11

*Столбцы «Всего, активное лечение», «Объединенное плацебо» и «Всего» включают подсчеты оценок, а не подсчеты на уровне субъектов.

[01235] Таблица 37. Обобщенные данные о нежелательных явлениях

	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином							
	Когорта 1 10 мкг (N=8) n (%)	**Когорта 2 20 мкг (N=8) n (%)**	**Когорта 3 40 мкг (N=8) n (%)**	**Когорта 4 40 мкг (N=4) n (%)**	**Когорта 3 и Когорта 4 40 мкг (N=12) n (%)**	**Всего (N=28) n (%)**	**Плацебо (N=14) n (%)**	**Всего (N=42) n (%)**
Сообщения о AE								75
Сообщения о TEAE	12	10	24	6	30	52	20	72
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE[a]	6 (75,0)	7 (87,5)	8 (100,0)	4 (100,0)	12 (100,0)	25 (89,3)	10 (71,4)	35 (83,3)
Пациенты с по меньшей мере одним	6 (75,0)	7 (87,5)	8	3 (75,0)	11	24	9 (64,3)	33

TEAE, связанным с препаратом[a]			(100,0)		(91,7)	(85,7)		(78,6)
Взаимосвязь TEAE[b]								
Возможно связанное	4 (33,3)	2 (20,0)	5 (20,8)	0	5 (16,7)	11 (21,2)	4 (20,0)	15 (20,8)
Вероятно связанное	2 (16,7)	0	7 (29,2)	1 (16,7)	8 (26,7)	10 (19,2)	3 (15,0)	13 (18,1)
Определенно связанное	3 (25,0)	8 (80,0)	12 (50,0)	3 (50,0)	15 (50,0)	26 (50,0)	10 (50,0)	36 (50,0)
Связанное	0	0	0	0	0	0	1 (5,0)	1 (1,4)
Не связанное/маловероятно	3 (25,0)	0	0	2 (33,3)	2 (6,7)	5 (9,6)	2 (10,0)	7 (9,7)
Тяжесть TEAE[b]								
Легкая	11 (91,7)	10 (100,0)	22 (91,7)	6 (100,0)	28 (93,3)	49 (94,2)	16 (80,0)	65 (90,3)
Средняя	1 (8,3)	0	2 (8,3)	0	2 (6,7)	3 (5,8)	4 (20,0)	7 (9,7)
Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0
Сообщения о STEAE[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Пациенты с по меньшей мере одним STEAE[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Пациенты с по меньшей мере одним STEAE, связанным с препаратом[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъекты с по меньшей мере одним TEAE, приведшим к прекращению участия в исследовании[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Смерть[a]	0	0	0	0	0	0	0	0

AE: нежелательное явление; N: количество субъектов; n (%): количество и процент включенных субъектов; SAE: серьезное нежелательное явление; STEAE: серьезное нежелательное явление, возникшее во время лечения; TEAE: нежелательное явление, возникшее во время лечения

Примечания: Столбцы «Всего, активное лечение», «Объединенное плацебо» и «Всего» включают подсчеты оценок, а не подсчеты на уровне субъектов. Категории «Возможно

связанное», «Вероятно связанное», «Связанное» или «Определенно связанное» рассматриваются как «связанное с препаратом».

[a] Проценты основаны на количестве субъектов в Совокупности для оценки безопасности в каждой группе лечения.

[b] Проценты основаны на общем количестве нежелательных явлений, возникших во время лечения, о которых сообщалось в каждой группе лечения

[01236] Таблица 38: Нежелательные явления, возникшие во время лечения, о которых сообщалось у двух или более субъектов в целом

Класс систем органов **Предпочтительный термин**	**Сублингвальная пленка с дексмедетомидином**							
	Когорта 1 **10 мкг** **(N=8)** **n (%)**	**Когорта 2** **20 мкг** **(N=8)** **n (%)**	**Когорта 3** **40 мкг** **(N=8)** **n (%)**	**Когорта 4** **40 мкг** **(N=4)** **n (%)**	**Когорта 3 и Когорта 4** **40 мкг** **(N=12)** **n (%)**	**Всего (N=28)** **n (%)**	**Плацебо (N=14)** **n (%)**	**Всего** **(N=42)** **n (%)**
Пациенты с по меньшей мере одним TEAE	6 (75,0)	7 (87,5)	8 (100,0)	4 (100,0)	12 (100,0)	25 (89,3)	10 (71,4)	35 (83,3)
Нарушения со стороны нервной системы	**5 (62,5)**	**7 (87,5)**	**7 (87,5)**	**2 (50,0)**	**9 (75,0)**	**21 (75,0)**	**8 (57,1)**	**29 (69,0)**
Сонливость	4 (50,0)	6 (75,0)	7 (87,5)	2 (50,0)	9 (75,0)	19 (67,9)	7 (50,0)	26 (61,9)
Головокружение	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75,0)	0	6 (50,0)	8 (28,6)	2 (14,3)	10 (23,8)
Головная боль	1 (12,5)	1 (12,5)	0	0	0	2 (7,1)	3 (21,4)	5 (11,9)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	**2 (25,0)**	**1 (12,5)**	**3 (37,5)**	**1 (25,0)**	**4 (33,3)**	**7 (25,0)**	**2 (14,3)**	**9 (21,4)**
Тошнота	1 (12,5)	0	2 (25,0)	0	2 (16,7)	3	0	3 (7,1)

						(10,7)		
Сухость во рту	0	0	1 (12,5)	1 (25,0)	2 (16,7)	2 (7,1)	1 (7,1)	3 (7,1)
Рвота	1 (12,5)	0	1 (12,5)	0	1 (8,3)	2 (7,1)	1 (7,1)	3 (7,1)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	**1 (12,5)**	**0**	**2 (25,0)**	**1 (25,0)**	**3 (25,0)**	**4 (14,3)**	**1 (7,1)**	**5 (11,9)**
Усталость	1 (12,5)	0	2 (25,0)	0	2 (16,7)	3 (10,7)	0	3 (7,1)

[01237] Заключение. В целом, результаты изучения PK, PD и безопасности, представленные в этом исследовании, подтверждают необходимость дальнейшей разработки сублингвальной пленки с дексмедетомидином для неотложного лечения ажитации, ассоциированной с деменцией, шизофренией и биполярными расстройствами, в качестве минимально инвазивной лекарственной формы с быстрой доставкой дексмедетомидина.

Пример 8: Клиническое исследование эффективности (седативный и противоажитационный эффект), фармакокинетики и безопасности дексмедетомидина, введенного внутривенно, у субъектов, страдающих шизофренией

[01238] Основная цель исследования состояла в том, чтобы определить оптимальную внутривенную (в/в) дозу дексмедетомидина гидрохлорида в целевой совокупности с точки зрения эффективности и безопасности для достижения седации с возможностью "пробуждения" (балл по шкале RASS -1), которая может быть устранена вербальной стимуляцией. Когда эта цель достигалась у каждого участника, внутривенное вливание дексмедетомидина гидрохлорида прекращали. Еще одной ключевой целью исследования было определить снижение уровня ажитации, определяемое баллом PEC, при введении доз, обеспечивающих достижение балла RASS -1.

[01239] Кроме того, были поставлены следующие вторичные цели:

1. Определить, как быстро можно вводить препарат до общей дозы, необходимой для достижения балла RASS-1.

2. Определить, как долго сохраняется успокаивающий эффект после прекращения введения исследуемого препарата.

3. Определить, возникают ли какие-либо нежелательные воздействия на кровяное давление, частоту сердечных сокращений или частоту дыхательных движений до или одновременно с достижением основной цели. Показателями кровяного давления и частоты сердечных сокращений, указывающими на клинически значимое явление и при которых следует прекратить введение препарата, являются:

- падение систолического BP < 90 mmHg.
- падение диастолического BP < 60 mmHg.
- падение частоты сердечных сокращений ниже 50 ударов в минуту

[01240] Участникам было предложено ознакомится и подписать письменное информированное согласие до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием. Все участники были проверены на соответствие критериям включения и исключения. Участники были госпитализированы в исследовательский центр на скрининге (День -1), за день до проведение инфузии. Исходные оценки осуществляли в День -1, а также в день инфузии (День 1). В День 1 участников готовили к инфузии, инфузию проводили до 3 часов и наблюдали за исчезновением седативного эффекта и любым снижением кровяного давления или частоты сердечных сокращений, которые соответствовали критериям прекращения введения препарата.. Участников выписывали из исследовательского центра только через три часа после разрешения любой степени снижения в уровне «пробуждения» (например, балл RASS-1) и/или разрешения любой степени снижения кровяного давления или частоты сердечных сокращений, при которой следует прекратить введение препарата. Главный исследователь имел право по своему усмотрению оставить участника на ночь в центре вечером Дня 1 для расширенного наблюдения, а затем выписать участника домой в День 2, если главный исследователь или уполномоченное им лицо определило, что состояние участника вернулось к своему исходному уровню.

[01241] Исследуемая совокупность включала 14 участников: 10, получавших активное лечение, и 4, получавших плацебо. Пациенты 5, 7, 8 и 9 получали плацебо. Пациентам 1, 2, 3, 4, 11, 12, 14, 16, 17, 18 внутривенно вводили дексмедетомидина

гидрохлорид, начиная со скорости 0,2 мкг/кг/ч и повышая на 0,1 мкг/кг/ч каждые 30 минут до достижения критерия прекращения приема или до максимальной продолжительности 3 часа (Таблица 39). Участники, рандомизированные в группу плацебо, получали соответствующую внутривенную инфузию раствора плацебо.

[01242] Таблица 39: Исследуемые методы лечения

Лечение	Состав	Частота
Дексмедетомидина гидрохлорид	PRECEDEX®	Непрерывная инфузия, увеличение каждые 30 минут
Плацебо	Физиологический раствор	Непрерывная инфузия

[01243] Как только участник чувствовал сонливость (балл RASS -1), инфузию прекращали. Максимальная общая вводимая доза составила 1,6 мкг/кг/ч, когда был достигнут либо желаемый уровень седации, либо произошло максимально допустимое снижение систолического или диастолического кровяного давления или частоты сердечных сокращений.

[01244] Во время исследования участники находились под постоянным наблюдением персонала центра с проведением мониторинга кровяного давления и частоты сердечных сокращений. Электрокардиограммы периодически записывали от момента начала инфузии до исчезновения седативного эффекта и/или любых нежелательных воздействий на кровяное давление или частоту сердечных сокращений.

[01245] Всякий раз, когда параметры пациента начинали соответствовать вышеуказанным критериям прекращения приема препарата, персонал центра прекращал инфузию и продолжал контролировать показатели жизненно важных функций участника каждые 15 минут до тех пор, пока параметры участника не достигали исходного уровня, или пока участник не достигал стабильных и приемлемых показателей кровяного давления и пульса, по мнению главного исследователя. Возврат к исходным параметрам определяется как снижение BP в пределах 15 mm Hg от исходного значения до введения препарата или снижение HR в пределах 10 ударов в минуту от исходного значения до введения препарата.

[01246] В случае, если исследователь сочтет снижение кровяного давления или частоты сердечных сокращений клинически значимым, в дополнение к прекращению инфузии дексмедетомидина гидрохлорида могут быть назначены соответствующие лекарственные препараты на основании заключения исследователя.

[01247] Нежелательные явления (AE), включая серьезные нежелательные явления (SAE), оценивали, регистрировали и сообщали о них в соответствии с руководством FDA. В случае возникновения любого SAE исследование останавливали до определения причины этого SAE.

[01248] **Оценка эффективности:**

[01249] (1) Ричмондская шкала ажитации-седации (RASS): желаемым критерием было то, насколько быстро может быть достигнута сонливость (балл RASS -1), без индуцирования при этом изменений частоты сердечных сокращений или кровяного давления выше, чем указано в протоколе. В исследовании также отслеживалось, как долго участник оставался на этом уровне седации; седация считалась разрешенной, когда участник бодрствовал и отвечал на спонтанные раздражители.

[01250] (2) PANSS: изменение по сравнению с исходным уровнем для пациентов с легкой ажитацией

[01251] (3) Общее клиническое впечатление об улучшении (CGI-I) (Национальный институт психического здоровья, 1976 г.) в диапазоне от 1 (очень сильное улучшение) до 7 (очень сильное ухудшение) по сравнению с исходным уровнем. Каждый участник оценивался, в зависимости от тяжести ажитации, через 15 и 30 минут после введения каждой дозы, в момент оценки критериев эффективности и в момент возвращения состояния участника к исходному уровню (с точки зрения уровня «пробуждения»). Шкала CGI-I сфокусирована на тяжести ажитации, а не на тяжести заболевания.

[01252] (4) После того, как инфузия была остановлена, участники оценивались на предмет пригодности для выписки главным исследователем или уполномоченным лицом, о чем свидетельствовало возвращение к их исходному уровню настороженности и осведомленности без ухудшения равновесия, походки и времени реакции по определению главного исследователя или уполномоченного лица.

[01253] РЕЗУЛЬТАТЫ

[01254] **(A) Исследование эффективности**

[01255] **RASS (ричмондская шкала седации-ажитации)**

[01256] 9 из 10 пациентов в группе лечения (субъекты 1-3, 11, 12, 14 и 16-18) достигли балла RASS по меньшей мере -1, в то время как ни один пациент в группе плацебо (субъекты 5 и 7- 9) не испытывал значительное седативное действие (см. Фиг. 16 и Таблицу 40).

[01257] Таблица 40. Приведена оценка по шкале RASS у пациентов с шизофренией, получавших инфузию дексмедетомидина гидрохлорида и физиологического раствора

Инфузия (минут)	Баллы RASS после начала инфузии													
	№ пациента													
	1 T	2 T	3 T	4 T	5 P	7 P	8 P	9 P	11 T	12 T	14 T	16 T	17 T	18 T
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

[01258] PEC (компонент оценки эмоционального возбуждения PANSS)

[01259] У 9 из 10 пациентов в группе лечения (субъекты 1-4, 11, 12, 14, 16 и 17) ажитация снижалась до минимума (балл PEC составляет 7 или ниже) (см. Таблицу 41 и Фиг. 17).

[01260] Таблица 41. Приведена оценка по шкале PEC у пациентов с шизофренией, получавших инфузию дексмедетомидина гидрохлорида и физиологического раствора

	Баллы PEC после начала инфузии													
	№ пациента													
Время (мин)	1 T	2 T	3 T	4 T	5 P	7 P	8 P	9 P	11 T	12 T	14 T	16 T	17 T	18 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

[01261] (B) Фармакокинетическое исследование: (исследование PK)

[01262] Уровень дексмедетомидина в плазме пациентов также измеряли в течение времени инфузии. Результаты приведены в Таблице 42. Максимальные концентрации дексмедетомидина у пациентов с шизофренией (C_{max}) находились в диапазоне от около 22,45 пг/мл до около 406,3 пг/мл. Время до достижения C_{max} варьировалось от около 15 минут до около 105 минут. Средняя скорость инфузии составляла 0,36 мкг/кг/ч с максимальной скоростью в пределах от около 0,2 мкг/кг/ч до около 0,6 мкг/кг/ч (см. Фиг. 18-20).

[01263] Таблица 42. Приведены концентрации в плазме (пг/мл) пациентов с шизофренией в различные моменты времени во время инфузии дексмедетомидина гидрохлорида и физиологического раствора

Время (мин)	Концентрация в плазме (пикограмм/мл)													
	1 T	2 T	3 T	4 T	5 P	7 P	8 P	9 P	11 T	12 T	14 T	16 T	17 T	18 T
0	BLQ	BLQ		BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	22,45			BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	41,01	BLQ	BLQ	2,56	15,87	48,36
30	14,72	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	62,91	44,87	52,66	15,59	BLQ	54,53
45			BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	124,07	50,51	46,53	41,17	39,93	
60				BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	150,47	108,6	406,3	67,88		
75				BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		158,54		72,26		
90				44,3	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		237,83				
105					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ		267,3				
120					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
135					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
150					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
165					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
180					BLQ	BLQ	BLQ	BLQ						
Общая продолжительность инфу-зии (мин)	19	75	60	149	180	180	180	179	68	103	64	66	36	30

*BLQ означает ниже предела количественного определения

T – лечение; P -– плацебо

[01264] **Обсуждение:** Введение дексмедетомидина гидрохлорида внутривенно приводило к >= 50% снижению балла PEC в общей сложности у 7 из 10 субъектов, при этом один субъект (Пациент 1) ответил на лечение при Cmax 22 пг/мл. 5 из 10

субъектов (Пациенты 1, 2, 3, 16 и 17) продемонстрировали 40% снижение балла PEC при Cmax =<72 пг/мл. Хорошие показатели ответа при этих уровнях экспозиции в плазме крови указывают на то, что сублингвальное введение дексмедетомидина гидрохлорида при аналогичных или более высоких уровнях экспозиции Cmax приводит к хорошему антиажитационному эффекту. Как продемонстрировано выше в Примере 7, сублингвальное введение дексмедетомидина гидрохлорида здоровым добровольцам обеспечивало хорошие уровни экспозиции в плазме крови при дозах 10, 20 и 40 мкг, что указывает на то, что такие дозы были пригодными для получения хороших антиажитационных эффектов (например, измеренных по снижению балла PEC) у субъектов с ажитацией, включая пациентов с шизофренией, не оказывая при этом клинически значимого неблагоприятного воздействия на кровяное давление и/или частоту сердечных сокращений.

Пример 9: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование фазы III для определения эффективности и безопасности сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом при ажитации, ассоциированной с деменцией.

Цели:

[01265] Основная цель:

[01266] Определить, эффективно ли разовая доза дексмедетомидина в сублингвальной пленке уменьшала симптомы острой ажитации, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством или шизофреноформным расстройством, что оценивалось с помощью изменения балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

[01267] Ключевая вторичная цель:

[01268] Определить самое раннее время, когда влияние на ажитацию было очевидным, что измерялось по изменению общего балла PEC относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

[01269] Другие поисковые цели:

1. Общее клиническое улучшение после введения препарата по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I).

2. Балл по Шкале оценки ажитации-спокойствия (ACES) через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.

3. Изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла PEC в динамике, измеренное от 10 минут до 24 часов после введения дозы.

4. Ответчики по шкале PEC и ответчики по шкале CGI-I через 2 часа после введения сублингвальной пленки с дексмедетомидином по сравнению с плацебо:

a. Ответчики по шкале PEC определялись как субъекты, которые достигли по меньшей мере 40% снижения общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы или ранее.

b. Ответчики по шкале CGI-I определялись как субъекты с баллом 1 или 2 по шкале CGI-I (неответчики по шкале CGI-I определялись как субъекты с баллом от 3 до 7 через 2 часа).

5. Время до неотложного приема лекарственного средства в течение всего 24-часового периода оценки после лечения для субъектов, получавших сублингвальную пленку с дексмедетомидином, по сравнению с плацебо.

6. Доля субъектов в группе лечения, получивших препараты для неотложной помощи через 4 часа и в течение 24 часов после введения дозы.

7. Продолжительность успокаивающего эффекта, описываемая изменением общего балла PEC и балла ACES по сравнению с исходным уровнем через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.

8. Описание эффекта на общие психотические симптомы и на балл по подшкалам (общая, положительная, отрицательная подшкалы, а также подшкала общей психопатологии PANSS)

9. Определение профиля безопасности сублингвальной пленки дексмедетомидина, измеряемого по показателям жизненно важных функций и сообщениях о

нежелательных явлениях, возникающих во время лечения, а также по показателях жизненно важных функций.

10. Описание общей переносимости с учетом сообщений о нежелательных явлениях и локальной (пероральной/сублингвальной) переносимости пероральной пленки.

11. Описание фармакокинетики сублингвальной пленки дексмедетомидина у пациентов.

12. Определение приемлемости, вкуса и привлекательности исследуемого препарата для пациента с помощью шкалы Лайкерта с целью сбора информации о приемлемости препарата для субъекта, мнении о вкусе и вопросах, касающихся привлекательности.

[01270] Дизайн исследования: Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III с возрастающей дозой, в котором оценивалась эффективность, безопасность и переносимость сублингвального применения дексмедетомидина в форме пленки у взрослых (18-75 лет) мужчин и женщин с острой ажитацией, ассоциированной с шизофренией, шизоаффективным расстройством, или шизофреноформным расстройством. В этом клиническом исследовании субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения сублингвальной пленки с дексмедетомидином (180 мкг или 120 мкг дозы DEX) или соответствующей пленки плацебо. Рандомизация была стратифицирована по возрасту; возраст < 65 лет и возраст ≥ 65 лет.

[01271] Подходящих субъектов (субъекты с острой ажитацией на фоне шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства) выявляли в амбулаторных клиниках, учреждениях охраны психического здоровья, психиатрических клиниках или службах неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского/психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как недавно поступившими в больницу с острой ажитацией, так и уже находящиеся в стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты проживали в центре проведения клинических исследований или госпитализировались, чтобы оставаться под медицинским наблюдением во время прохождения процедур скрининга для оценки приемлемости.

[01272] После подтверждения приемлемости субъекты были рандомизированы для получения для получения 180 мкг или 120 мкг дексмедетомидина в форме сублингвальной пленки или соответствующего плацебо. В ходе применения препарата пациенты были проинструктированы о том, как водить исследуемый продукт сублингвально, и о том, что они должны удерживать исследуемый продукт в сублингвальной полости до растворения. Пациент самостоятельно принимал препарат под наблюдением обученного сотрудника центра. Если пациент не мог принимать лекарственное средство самостоятельно, этот факт регистрировался, и участие субъекта прекращалось. В случае стойкой или рецидивирующей ажитации исследователи могут принять решение о введении повторной дозы 90 мкг или 60 мкг (половина пленки 180 мкг или 120 мкг) через 2 часа, что измеряется изменением балла PEC от исходного уровня <40%, но при отсутствии проблем безопасности. Пациентам можно было повторно вводить дозу только в том случае, если они были гемодинамически стабильны, у них не было гипотензии (диастолическое/систолическое давление должно быть больше 90/60) и не было брадикардии (должно быть больше 60 ударов в минуту). Пациентам также нельзя было повторно вводить дозу, если у них наблюдалась гипотензия в ортостатическом положении (падение SBP или DBP на 20 единиц) или если у них отмечалось AE, которое, по мнению PI, исключало повторное введение дозы. Максимальное количество повторных доз на одного субъекта составляло 2 в течение 12 часов после первой дозы. Дозы нельзя было вводить раньше, чем через 2 часа после предыдущей дозы. Если изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем составляло >40%, повторное введение не разрешалось.

[01273] Участников также оценивали на наличие местного раздражения вокруг области, куда была помещена пленка. Оценки эффективности и безопасности периодически проводили до и после введения дозы. Были предприняты все усилия для выполнения у пациента всех оценок в соответствии с протоколом. Измерение показателей жизненно важных функций, пульсоксиметрию и ЭКГ с полосой ритма проводили в соответствии с графиком оценок (Таблица 43) перед любыми PK оценками. Участникам было разрешено пить воду по желанию через 15 минут после завершения введения дозы. Оценки безопасности и переносимости проводились в различные моменты времени.

[01274] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не возвращалось к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не расценил отклонение как стабильное и больше не вызывающее клинического беспокойства.

[01275] Приблизительно 4 мл венозной крови (для получения минимум 1,2 мл плазмы) отбирали в пробирки с K2-EDTA через установленные интервалы времени для определения концентрации исследуемого препарата (или плацебо) в плазме. Образцы PK плазмы собирали в пределах10 минут от запланированного времени отбора образцов в День 1.

[01276] Количество субъектов (запланировано): Приблизительно 375 субъектов были включены в 30 исследовательских центрах в США.

[01277] *Диагноз и основные критерии приемлемости:*

[01278] Критерии включения:

(1) Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно.

(2) Пациенты, которые соответствовали критериям DSM-5 для шизофрении, шизоаффективного или шизофрениформного расстройства.

(3) Пациенты, в которых отмечается клиническая ажитация на исходном уровне с общим баллом ≥ 14 по 5 пунктам (ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение), включая компонент возбуждения PANSS (PEC).

(4) Пациенты, имеющие балл ≥ 4 по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PEC или балл PEC на исходном уровне

(5) Пациенты, которые прочитали, поняли и предоставили письменное информированное согласие.

(6) Пациенты с хорошим общим состоянием здоровья до участия в исследовании, что определялось при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном обследовании, ЭКГ в 12 отведениях с полосой ритма, по биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению главного исследователя.

(7) Участники женского пола, если они являются потенциально детородными и ведут активную половую жизнь, и участники мужского пола, если они ведут половую жизнь с партнером детородного возраста, которые согласились применять приемлемый с медицинской точки зрения и эффективный метод контроля над рождаемостью на протяжении всего исследования и в течение одной недели после окончания исследования. Медицински приемлемые методы контрацепции, которые мог применять участник и/или его/ее партнер, включали воздержание от половой жизни, противозачаточные таблетки или пластыри, диафрагму со спермицидом, внутриматочную спираль (IUD), презерватив с пеной или спермицидом, вагинальные спермицидные суппозитории, хирургическую стерилизацию. и прогестиновый имплант или инъекцию. К запрещенным методам относились: календарный метод, прерванный половой акт, применение только презерватива или только диафрагмы.

[01279] Критерии исключения:

(1) Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, включая положительное определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или наркотических средств (за исключением THC) в ходе скрининга мочи.

(2) Пациенты, получавшие лечение бензодиазепинами, другими снотворными или пероральными или внутримышечными нейролептиками короткого действия в пределах 4 часов до введения исследуемого препарата.

(3) Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами (теразозин, доксазозин, тамсулозин, альфузозин или празоцин) или другими запрещенными препаратами.

(4) Пациенты со значительным риском суицида или убийства по оценке исследователя или любой пациент с ответом «да» на пункты 4 или 5 по шкале CSSRS.

(5) Пациентки женского пола, у которых был положительный тест на беременность на скрининге или которые кормят грудью.

(6) Пациенты с гидроцефалией, судорожным расстройством или тяжелой травмой головы, инсультом, транзиторной ишемической атакой, субарахноидальным кровотечением, опухолью головного мозга, энцефалопатией, менингитом, болезнью Паркинсона или очаговыми неврологическими проявлениями в анамнезе.

(7) Синкопе или другие синкопальные приступы в анамнезе, существующие признаки гиповолемии, ортостатическая гипотензия (среднее значение из измерений на 1, 3 и 5 мин), скрининговая и исходная частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту или систолическое кровяное давление < 110 mmHg или диастолическое кровяное давление < 70 mmHg.

(8) Пациенты с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми [прогрессирующая сердечная блокада (атриовентрикулярная блокада второй степени или выше без кардиостимулятора), диагностированный синдром слабости синусового узла], которые могли иметь клинические последствия при участии пациента в исследовании.

(9) Пациенты с серьезными или нестабильными заболеваниями. К ним относятся существующие печеночные (печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени), почечные, гастроэнтерологические, респираторные, сердечно-сосудистые (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность), эндокринологические или гематологические заболевания.

(10) Пациенты, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.

(11) Пациенты, которые по какой-либо причине расценены исследователем неподходящими кандидатами для получения дексмедетомидина; например, пациенты с аллергическими реакциями на дексмедетомидин в анамнезе.

[01280] ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

[01281] *Исследуемый препарат, доза и способ применения:*

[01282] Дексмедетомидина гидрохлорид представлял собой состав DEX в форме тонкой пленки для сублингвального (SL) введения. Доставляемая доза составляла 180 мкг или 120 мкг DEX сублингвально. Препарат представляет собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, приблизительно 193,6 мм2 по площади и толщиной 0,7 мм, предназначенной для полного растворения в SL пространстве в течение 1-3 минут.

[01283] *Эталонная терапия, доза и способ применения:*

Соответствующие пленки плацебо для сублингвального приема, как описано выше.

[01284] *Продолжительность лечения:* 1 день

[01285] ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[01286] Субъекты предоставляли письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии.

[01287] График процедур, которые должны быть выполнены в ходе исследования, приведен в Таблице 43

[01288] **Таблица 43: График процедур**

		Оценка лечения, День 1													
Активность	Скрининг	До введения дозы[1]	Время после введения дозы[1]										День 2, наблюдение (+1)	День 3, выписка	День 7 (+2)
Момент времени	До лечения	-1 час до времени 0	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч (-9/+12 ч)		Окончание исследования
Информированное согласие	X														
Медицинский анамнез	X														
Демографические	X														

		Оценка лечения, День 1													
Активность	Скрининг	До введения дозы[1]	Время после введения дозы[1]										День 2, наблюдение (+1)	День 3, выписка	День 7 (+2)
Момент времени	До лечения	-1 час до времени 0	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч (-9/+12 ч)		Окончание исследования
данные															
Масса тела	X												X		
Рост	X														
ИМТ	X														
Алкоголь в выдыхаемом воздухе	X														
MINI	X														
Физикальный осмотр	X												X		
Лаб. исследования безопасности[2]	X													X	X
ЭКГ с полосой ритма[3]	X	X							X				X		
Пульсоксиметрия		X			X		X		X	X		X			
Показатели жизненно важных функций в покое[4]	X	X			X		X		X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении[4]	X	X							X	X		X	X	X	X

		Оценка лечения, День 1													
Активность	Скрининг	До введения дозы[1]	Время после введения дозы[1]										День 2, наблюдение (+1)	День 3, выписка	День 7 (+2)
Момент времени	До лечения	-1 час до времени 0	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч (-9/+12 ч)		Окончание исследования
Госпитализация в отделение	X														
Критерии включения/исключения	X	X													
Рандомизация		X													
Введение исследуемого препарата[10]		X													
PANSS[9]		X									X		X		
PCRS[5]	X	X							X				X		
PEC[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ACES[5]		X							X	X		X			
CGI-тяжесть[6]	X	X													
CGI-Улучшение[6]					X		X		X	X					
C-SSRS	X												X		
Оценка слизистой щек (SL) на предмет местного раздражения[7]					X				X	X			X		
Шкала Лайкерта				X											
Вопрос о привлекательности препарата				X											

		Оценка лечения, День 1													
Активность	Скрининг	До введения дозы[1]	Время после введения дозы[1]										День 2, наблюдение (+1)	День 3, выписка	День 7 (+2)
Момент времени	До лечения	-1 час до времени 0	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч (-9/+12 ч)		Окончание исследования
Взятие образцов для PK[8]							X			X		X			
Сопутствующая лекарственная терапия	X	X	X										X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X										X	X	X

Примечания к Графику процедур:

[1] Оценки, проводимые перед введением дозы, имели окно в 60 минут до введения дозы, за исключением PEC и ACES, которые проводились в пределах 15 минут после введения дозы (от 15 до 0 минут). Все оценки после введения дозы имели окно от -5/+15 минут для оценок в момент времени 1,5 ч, -5/+25 минут для оценок в момент времени 2 ч (за исключением шкалы PEC, у которой было окно +/-5 минут) и ± 30 минут для оценок в момент времени 4, 6 и 8 часов. [2] Лабораторные параметры для анализа безопасности включали биохимию, гематологию, анализ мочи, UDS (местная лаборатория, анализ проводили только на скрининге), определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (анализ проводили только на скрининге) и анализ мочи на беременность (анализ проводили только на скрининге). Лабораторных оценок на скрининге/при включении: образцов, отобранных в местную лабораторию в пределах 7 дней до скрининга, могло быть достаточно, за исключением скрининга мочи на наркотические вещества. Если результаты были недоступны в тот же день, для подтверждения мог быть выполнен «настольный» или не-CLIA тест; при этом результаты из CLIA-сертифицированной лаборатории должны быть зарегистрированы

после их получения. Отбор образов для центральной лаборатории проводили на скрининге, в День 3 и День 7.

[3] Необходимости в повторении ЭКГ до введения дозы не было, если в день введения дозы записывали скрининговую ЭКГ. ЭКГ, записанные после лечения, должны быть выполнены до оценки фармакокинетики.

[4] Показатели жизненно важных функций в состоянии покоя (лежа) (SBP, DBP и HR) измеряли после того, как субъект лежал в течение 5 минут на скрининге, до введения дозы и через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы, а также в День 3 и День 7. Трехкратные измерения проводили в случае систолического BP <90 mmHg, диастолического BP <60 mmHg или пульса <60 ударов в минуту. Ортостатические измерения (SBP, DBP, HR, частота дыхания и температура) проводили после того, как субъект встал и прошло 1, 3 и 5 минут, на скрининге, до введения дозы, через 2, 4, 8 и 24 часа после первой дозы, а также в День 3 и День 7.

[5] Оценку по шкале PEC проводили на скрининге, до введения дозы (в течение 15 мин до введения дозы) и через 10, 20, 30, 45 мин; через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после первой дозы. Оценку по шкале PCRS следовало выполнять до оценки PEC, если это необходимо. В моменты времени 6 и 24 часа перед интервью PANSS необходимо провести оценку PEC. Оценку по шкале ACES выполняли перед введением дозы (в пределах 15 минут до введения дозы) и через 2, 4 и 8 часов после введения дозы

[6] Оценку по шкале CGI-тяжесть выполняли на скрининге и перед введением дозы. Оценку по шкале CGI-улучшение проводили через 30 минут, 1, 2 и 4 часа после введения первой дозы.

[7] Осмотр слизистой оболочки щек через 30 минут, 2, 4 и 24 часа после введения дозы на предмет местного раздражения.

[8] Образцы PK крови собирали через 1, 4 и 8 часов (во время бодрствования) после введения дозы. Образец мог быть не взят, если Врач указывал в первичной документации о том, что пациент находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца для анализа PK. Несогласие или отказ от всех или любых взятий образцов для PK не были ограничительными и не приводили к ET. Показатели

жизненно важных функций должны были оцениваться до отбора образцов PK, когда они проводились в те же моменты времени.

9 Оценку PANSS до введения дозы можно было провести в любое время до введения дозы в день введения дозы и через 6 и 24 часа (-1/+2 часа) после введения дозы. В моменты времени 6 и 24 часов после оценки по шкале PEC необходимо провести интервью PANSS. Оценку PANSS в моменты времени 6 и 24 часов проводили относительно PANSS до введения дозы.

10 Исследователь мог принять решение повторно ввести пациенту половину пленки после того, как через 2 часа после введения дозы были выполнены оценки, если изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем составляло <40%. Пациентам можно было вводить повторную дозу до 2 раз в течение 12 часов после первой дозы. Все оценки, перечисленные в этом Графике процедур, проводили через 2 часа после введения первой дозы и повторяли через 2 часа после каждой повторной дозы.

[01289] Критерии оценки:

[01290] ***Оценка эффективности:*** Оценку эффектов лекарственного средства на острую ажитацию проводили по шкале позитивных и негативных синдромов, компонент возбуждения (PEC). Шкала PEC включает 5 пунктов, связанных с ажитацией: ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение; по каждому пункту можно набрать от 1 (минимум) до 7 (максимум) баллов. Таким образом, суммарно по шкале PEC, состоящей из 5 подшкал, можно было набрать в диапазоне от 5 до 35 баллов.

[01291] Общую ажитацию и седативный эффект оценивали по Шкале ажитации и спокойствия (ACES), в которой 1 означает выраженную ажитацию; 2 – умеренную ажитацию; 3 – легкую ажитацию; 4 – нормальное поведение; 5 – легкое спокойствие; 6 – умеренное спокойствие; 7– выраженное спокойствие; 8 – глубокий сон; и 9 – сон без пробуждения.

[01292] Изменение ажитации в ответ на лечение также измеряли по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I). Баллы по шкале CGI-I варьируются от 1 до 7: 0 = не оценено (отсутствует), 1 = очень сильное улучшение, 2 =

сильное улучшение, 3 = минимальное улучшение, 4 = без изменений, 5 = минимальное ухудшение, 6 = сильное ухудшение, 7 = очень сильное ухудшение.

[01293] ***Оценки безопасности и переносимости: проводили мониторинг*** AE, результатов клинических лабораторных тестов, ЭКГ с полосой ритма, пульсоксиметрии и показателей жизненно важных функций с целью оценки переносимости. Регистрировали все наблюдаемые и добровольно сообщаемые AE. Связь AE с исследуемыми препаратами определялась исследователями как «несвязанное», «маловероятно/отдаленно связанное», «возможно связанное», «вероятно связанное» или «определенно связанное». Осуществлялся мониторинг показателей жизненно важных функций, включая систолическое кровяное давление (SBP), диастолическое кровяное давление (DBP) и частоту сердечных сокращений. Место нанесения препарата SL (слизистая оболочка щек) также осматривали на предмет признаков местного раздражения

[01294] ***Дополнительные оценки:***

[01295] Демографические данные, медицинский и психиатрический анамнез, психотические симптомы (PANSS), история курения, предшествующее и сопутствующее лечение, физикальный осмотр, беременность

[01296] ***Фармакокинетика:*** Сообщалось о выборочном взятии PK образцов концентраций в плазме в определенные моменты времени. Популяционный PK/PD анализ в плазменной концентрации препарата относительно клинического ответа был представлен с помощью отдельного SAP и отчета. Представлена графическая оценка PK относительно показателей жизненно важных функций и других потенциальных параметров PD.

[01297] Статистический анализ

[01298] **Анализы эффективности**

[01299] Основным определяемым параметром эффективности в этом исследовании было абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла PEC на 120-й минуте. Анализировали совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, состоящую из всех пациентов, которые принимали какое-либо исследуемое лекарственное средство и у которых была

проведена как оценка на исходном уровне, так и по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы. Ключевыми вторичными оцениваемыми параметрами были: изменение по сравнению с исходным уровнем балла PEC через 90 минут, 60 минут, 45 минут, 30 минут, 20 минут и 10 минут. Другие поисковые оцениваемые параметры были такие же, как и перечисленные в разделе «Поисковые цели».

[01300] ***Анализ безопасности:*** Анализ данных безопасности проводили для всех субъектов, получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. Количество и процент субъектов с 1 или более AE, обобщали по лечению, связи с исследуемым препаратом и степенью тяжести. AE кодировали с помощью Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности (Med DRA). Представлены списки субъектов, которым отменяли исследуемый препарат из-за AE, серьезных AE и/или смерти. Лабораторные параметры обобщали по лечению с применением описательной статистики и перечней данных о клинически значимых отклонениях. Показатели жизненно важных функций и данные ЭКГ обобщали по изменениям по сравнению с исходными значениями с применением описательной статистики.

[01301] **Фармакокинетические анализы**

[01302] Концентрации в плазме и данные о зависимости концентрации от времени для дексмедетомидина применяли для расчета фармакокинетических параметров; эти данные и результаты сообщались отдельно. Все фармакокинетические параметры рассчитывали с применением некомпартментального анализа с помощью программного обеспечения WinNonlin версии 5.2 или выше. Фактическое время отбора образцов учитывалось во всех фармакокинетических анализах. Время согласно протоколу учитывалось для расчета средних концентраций в плазме для графического отображения. При необходимости выполнялись другие PK анализы.

[01303] **Обобщение результатов**:

[01304] **Демографические данные**

[01305] Демографические и исходные характеристики приведены ниже в Таблице 44.

[01306] Таблица 44: Демографические данные

	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином		Плацебо (N=126)	Всего (N=381)
	180 мкг (N=126)	120 мкг (N=129)		
Средний возраст (лет)	46,0 (11,91)	45,7 (11,32)	45,1 (11,13)	45,6 (11,43)
Женщины, n (%)	44 (34,9)	52 (40,3)	44 (34,9)	140 (36,7)
Раса (% белых/% небелых)	16,7/83,3	25,6/74,4	16,7/83,3	19,7/80,3
ИМТ	32,53 (7,8)	31,24 (7,6)	32,56 (7,4)	32,10 (7,6)
Диагноз шизофрения	85,70%	87,60%	80,20%	84,50%
Шизофрения	14,30%	12,40%	19,80%	15,50%
PEC на исходном уровне, среднее	17,6	17,5	17,6	НД

[01307] 3. Эффективность

[01308] Сублингвальная пленка с дексмедетомидином значимо уменьшала тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, ACES и по баллу CGI-I. Основные данные об эффективности через 2 часа после введения дозы представлены ниже.

[01309] (a) Основной определяемый параметр эффективности (снижение балла PEC): наблюдалось снижение балла PEC (PANSS или Шкала позитивных и негативных синдромов, компонент возбуждения) для ажитации с быстрым успокоением без чрезмерного седативного эффекта в клиническом регуляторном моменте времени и в более ранние моменты времени. Основным определяемым параметром эффективности было среднее изменение общего балла PEC относительно исходного уровня через 2 часа (120 минут) по сравнению с плацебо. Было 2 дозовых когорты (120 мкг (N=129) и 180 мкг (N=126)) и 126 пациентов, получавших плацебо. Активных пациентов в каждой из 2 дозовых когорт, получавших плацебо, сравнивали с пациентами, получавшими плацебо. Изменение балла PEC через 2 часа по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших сублингвальную пленку с дексмедетомидином, сравнивали с плацебо с помощью анализа модели смешанных эффектов для многократных

измерений (MMRM) с баллом PEC на исходном уровне, группой лечения, временем, взаимодействием между группами лечения и временем, а также взаимодействием между баллом PEC на исходном уровне и временем, принятых в качестве ковариат.

[01310] Эффективность сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом, измеренная по снижению балла PEC, является дозозависимой и надежной. Снижение балла PEC по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей дозу 180 мкг, продемонстрировало значимый ответ со средним изменением общего балла PEC от исходного уровня (CFB) на -10,3 через 2 часа после введения дозы по сравнению с плацебо (Таблица 45 и Фиг. 21A и 21B). Средние изменения по сравнению с исходным уровнем составили-8,5 балла для групп лечения 120 мкг, по сравнению с плацебо (среднее изменение -4,8). Кроме того, поскольку раннее начало действия является важным атрибутом терапии для уменьшения ажитации, группа 180 мкг продемонстрировала статистически значимое отличие от плацебо уже через 20 минут после приема (Фиг. 21A и Фиг. 21B). Кроме того, снижение балла PEC по сравнению с исходным уровнем в группах доз 180 мкг и 120 мкг продемонстрировало значимый ответ через 6 часов после введения дозы по сравнению с плацебо (Фиг. 21B).

[01311] Анализ ответчиков PEC: Доля ответчиков, определенных как те, у кого общий балл PEC снизился на 40 % по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы, была наибольшей в группе, получавшей 180 мкг (87% для 180 мкг, 67% для 120 мкг) по сравнению с плацебо (34%) (Таблица 45). Длительность успокаивающего действия дозы 180 мкг была заметно продлена с устойчивым статистически значимым снижением балла PEC, очевидным через 24 часа.

[01312] Таблица 45: Обобщение изменений общего балла PANSS-PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа и процент ответчиков через 2 часа по баллу PEC по группам лечения

Момент времени (120 мин)	N	Плацебо	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином	
Общий балл PEC			120 мкг (N=126)	180 мкг (N=126)

Изменение от исходного уровня (LSM)	N=126 (180 мкг) N=129 (120 мкг)	-4,8	-8,5 ***	-10,3 ***
Ответ °	126	34%	67%	87%

° Доля пациентов, достигшая снижения балла PEC на ≥ 40%; * p < 0,025; *** p < 0,0001

[01313] Вторичные определяемые параметры эффективности:

[01314] Изменения вторичных показателей эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

[01315] Баллы ACES: вторичной целью этого исследования была оценка продолжительности успокаивающего эффекта сублингвального препарата дексмедетомидина в форме тонкой пленки с помощью Шкалы оценки ажитации и спокойствия (ACES), проведенная перед приемом, через 2 часа и через 4 часа после приема первой дозы. Оценка по шкале ACES соответствовала анализу основного определяемого параметра эффективности и имела статистическую значимость в отношении успокоения, измеренного с помощью шкалы ACES через два часа, по сравнению с плацебо в дозах 120 мкг и 180 мкг (120 мкг; p=0,0001) и (180 мкг; p<0,0001). Через 2 часа после введения дозы субъекты в группах лечения 120 мкг и 180 мкг продемонстрировали значимо более выраженные улучшения по сравнению с плацебо по шкале ACES (+ около 2,8 [P<0,0001] для 120 мкг; + около 3,75 [P<0,0001] для 180 мкг по сравнению с плацебо + около 1,0). Улучшения через 4 часа после введения дозы были схожими (+ около 2,8 [P < 0,0001] для 120 мкг; + около 3,2 [P <0,0001] для 180 мкг по сравнению с плацебо + около 1,0). (Фиг. 22).

[01316] Баллы CGI: Процент субъектов, достигших 1 или 2 баллов по шкале CGI-I («очень сильное улучшение» или «сильное улучшение») через 2 часа после введения дозы, был значительно выше в группе, получавшей 120 мкг (около 65% [p<0,0001]), и в группе, получавшей 180 мкг (около 90% [p< 0,0001]) по сравнению с плацебо (около 35%). Значимые улучшения также наблюдались через 30 минут, 1 час и 4 часа после введения дозы в обеих группах лечения [в группе с дозой 180 мкг (p<0,0001) и в группе с дозой 120 мкг (p<0,0075)] (Фиг. 23).

[01317] Заключение: Применение сублингвальной пленки с дексмедетомидином значимо уменьшало тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, CGI-I и ACES у пациентов с шизофренией. Основной определяемый критерий эффективности был достигнут в группах лечения 120 мкг и 180 мкг, поскольку наблюдалось значимое улучшение общих баллов PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы со средними изменениями -8,5 и -10,3 балла соответственно, против -4,8 для плацебо. Снижение уровня ажитации наблюдалось уже через 20 минут по сравнению с плацебо. Кроме того, изменения показателей вторичных оцениваемых параметров эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

Пример 10: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III для определения эффективности и безопасности сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом у субъектов с ажитацией, ассоциированной с биполярным расстройством (SEREN ITY II)

[01318] Цели**:**

[01319] *Основной определяемый параметр*

[01320] Основным определяемым параметром в этом исследовании эффективности было абсолютное изменение общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем в момент времени 2 часа. Анализировали совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, состоящую из всех пациентов, которые принимали какое-либо исследуемое лекарственное средство и у которых была проведена как оценка на исходном уровне, так и по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы. Наблюдения, записанные после применения препаратов неотложной терапии, были подвергнуты пересмотру.

[01321] *Вторичные оцениваемые параметры включали:*

[01322] Вторичным оцениваемым параметрам эффективности было самое раннее время, когда эффект на ажитацию был очевидным, что измерялось по изменению общего балла PEC относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

[01323] *Поисковые оцениваемые параметры включали:*

1. Общее клиническое улучшение после введения препарата по шкале Общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I).

2. Балл по Шкале оценки ажитации-спокойствия (ACES) через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.

3. Изменение по сравнению с исходным уровнем общего балла PEC в динамике, измеренное от 10 минут до 24 часов после введения дозы.

4. Ответчики по шкале PEC и ответчики по шкале CGI-I через 2 часа после введения дексмедетомидина гидрохлорида, по сравнению с плацебо:

a. Ответчики по шкале PEC определялись как те, кто достиг по меньшей мере 40% снижения общего балла PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы или ранее.

b. Ответчики по шкале CGI-I определялись как субъекты с баллом 1 или 2 по шкале CGI-I (неответчики CGI-I определялись как субъекты с баллом от 3 до 7 через 2 часа).

5. Время до введения препаратов неотложной терапии в течение всех 24 часов. Период оценки после лечения для субъектов, получающих дексмедетомидина гидрохлорид, по сравнению с плацебо.

6. Доля субъектов в группе лечения, получивших препараты для неотложной помощи через 4 часа и в течение 24 часов после введения дозы.

7. Продолжительность успокаивающего эффекта, описываемая изменением общего балла PEC и балла ACES по сравнению с исходным уровнем через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.

8. Определение профиля безопасности дексмедетомидина гидрохлорида, измеряемого по показателям жизненно важных функций и сообщениях о нежелательных явлениях, возникающих во время лечения.

9. Описание общей переносимости с учетом сообщений о нежелательных явлениях и локальной (пероральной/сублингвальной) переносимости пероральной пленки.

10. Описание фармакокинетики дексмедетомидина гидрохлорида у пациентов.

11. Определение приемлемости, вкуса и привлекательности исследуемого препарата для пациента с помощью шкалы Лайкерта с целью сбора информации о приемлемости препарата для субъекта, мнении о вкусе и вопросах, касающихся привлекательности.

12. Характеризация совокупности пациентов с помощью шкалы Янга для оценки выраженности мании (YMRS).

[01324] Дизайн исследования:

[01325] В исследование был включен приблизительно 381 субъект, рандомизированный в соотношении 1:1:1 для введения доз 180 мкг, 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида или плацебо со стратификацией по возрасту < 65 и ≥ 65 лет. Дозы были выбраны на основании результатов предыдущего клинического исследования фазы Ib.

[01326] В исследование были включены взрослые мужчины и женщины с острой ажитацией, ассоциированной с биполярным расстройством I или II типа.

[01327] Подходящих субъектов (субъекты с острой ажитацией на фоне биполярного расстройства I или II, как правило, с гипоманиакальными, маниакальными или смешанными эпизодами) выявляли в амбулаторных клиниках, учреждениях охраны психического здоровья, психиатрических клиниках или службах неотложной медицинской помощи, включая отделения медицинского/психиатрического наблюдения, при этом пациенты могли быть как недавно поступившими в больницу с острой ажитацией, так и уже находящиеся в стационаре по поводу хронических сопутствующих заболеваний. Субъекты проживали в центре проведения клинических исследований или госпитализировались, чтобы оставаться под медицинским наблюдением во время прохождения процедур скрининга для оценки приемлемости.

[01328] После подтверждения приемлемости субъекты были рандомизированы для сублингвального применения 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида в пленке или 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида в пленке для сублингвального введения или соответствующего плацебо. Оценки эффективности и безопасности периодически проводили до и после введения дозы.

[01329] Измерение показателей жизненно важных функций, пульсоксиметрию и ЭКГ с полосой ритма проводили в соответствии с графиком оценок перед любыми PK оценками. Участникам было разрешено пить воду по желанию через 15 минут после завершения введения дозы. Оценки безопасности и переносимости проводились в различные моменты времени. Пожалуйста, см. Таблицу 46 для получения информации о Графике процедур.

[01330] Соответствующие исследования повторяли при получении любых патологически измененных показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных тестов, данных физического осмотра или параметров ЭКГ, признанных исследователем клинически значимыми, включая результаты тестов, полученные в последний день исследования или при его досрочном прекращении. Для любого отклонения результата теста, признанного клинически значимым, повторный анализ проводили в течение периода наблюдения и до тех пор, пока значение не возвращалось к исходному уровню (или в пределы нормы) или пока исследователь не расценил отклонение как стабильное и больше не вызывающее клинического беспокойства.

[01331] Приблизительно 4 мл венозной крови (для получения минимум 1,2 мл плазмы) отбирали в пробирки с K2-EDTA через установленные интервалы времени для определения концентрации исследуемого препарата (или плацебо) в плазме. Образцы PK плазмы собирали в пределах10 минут от запланированного времени отбора образцов в День 1. Образцы крови собирали в соответствии с Таблицей 46 График процедур.

[01332] **Обсуждение дизайна исследования**

[01333] Это определяющее исследование, подтверждающее оценку безопасности и эффективности сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида для экстренного лечения ажитации при биполярном расстройстве. Исследование было разработано, чтобы охарактеризовать эффективность, безопасность и переносимость

сублингвальной пленки дексмедетомидина гидрохлорида при ажитации, ассоциированной с биполярным расстройством. Доза дексмедетомидина гидрохлорида была выбрана на основании результатов, которые продемонстрировали быстрое наступление эффективности у большой части субъектов, хорошую переносимость и приемлемый профиль безопасности. В случае стойкой или рецидивирующей ажитации исследователи могут принять решение о введении дополнительной уменьшенной дозы 90 мкг или 60 мкг (половина пленки 180 мкг или 120 мкг) через 2 часа, что измеряется изменением балла PEC от исходного уровня ≤40%, но при отсутствии проблем безопасности. Пациентам можно было повторно вводить дозу только в том случае, если они были гемодинамически стабильны, у них не было гипотензии (систолическое/диастолическое давление должно быть больше 90/60) и не было брадикардии (должно быть больше 60 ударов в минуту). Пациентам также нельзя было повторно вводить дозу, если у них наблюдалась гипотензия в ортостатическом положении (падение на > 20 mm Hg систолического давления или 10 mm Hg диастолического давления) или если у них наблюдалось нежелательное явление (AE), которое, по мнению PI, исключало повторное введение дозы. Максимальное количество повторных доз на одного субъекта составляло 2 в течение 12 часов после первой дозы. Дозы нельзя было вводить раньше, чем через 2 часа после предыдущей дозы. Если изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем составляло >40%, повторное введение не разрешалось.

[01334] Плацебо было выбрано в качестве препарата сравнения для более точной оценки эффективности, а также безопасности и переносимости. Рандомизированный двойной заслепленный дизайн с параллельными группами гарантирует, что назначенное лечение и исходы были замаскированы от спонсора, всех субъектов и вовлеченного персонал сайта, что, следовательно, минимизировало любую потенциальную систематическую ошибку. Соотношение рандомизации предоставило дополнительный инструмент, обеспечивший заслепление за счет снижения вероятности угадывания групп лечения.

[01335] **Диагноз и основные критерии приемлемости**:

[01336] *Критерии включения*

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно.

2. Пациенты, которые соответствовали критериям биполярного расстройства I или II по DSM-5, как правило, с гипоманиакальными, маниакальными или смешанными эпизодами.

3. Пациенты, в которых отмечается клиническая ажитация на скрининге и на исходном уровне с общим баллом ≥ 14 по 5 пунктам (ослабление контроля импульсивности, напряжение, враждебность, отказ от сотрудничества и возбуждение), включая компонент возбуждения PANSS (PEC).

4. Пациенты, которые имели балл ≥ 4 по меньшей мере по 1 из 5 пунктов по шкале PEC на исходном уровне.

5. Пациенты, которые прочитали, поняли и предоставили письменное информированное согласие.

6. Пациенты с хорошим общим состоянием здоровья до участия в исследовании, что определялось при подробном анализе анамнеза болезни, физикальном обследовании, ЭКГ в 12 отведениях с полосой ритма, по биохимическому профилю крови, гематологическим данным, анализу мочи и заключению главного исследователя.

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

[01337] *Критерии исключения*

1. Пациенты с ажитацией, вызванной острой интоксикацией, включая положительное определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе или наркотических средств (за исключением ТНС) в ходе скрининга мочи.

2. Применение бензодиазепинов или других снотворных или антипсихотических препаратов за 4 часа до приема исследуемого лечения.

3. Лечение альфа-1-норадренергическими блокаторами (теразозин, доксазозин, тамсулозин, альфузозин или празозин) или другими запрещенными препаратами.

4. Пациенты с серьезным риском суицида также исключались.

5. Пациентки женского пола, у которых был положительный тест на беременность на скрининге или которые кормят грудью.

6. Пациенты с гидроцефалией, судорожным расстройством или тяжелой травмой головы, инсультом, транзиторной ишемической атакой, субарахноидальным кровотечением, опухолью головного мозга, энцефалопатией, менингитом, болезнью Паркинсона или очаговыми неврологическими проявлениями в анамнезе.

7. Синкопе или другие синкопальные приступы в анамнезе, существующие признаки гиповолемии, ортостатическая гипотензия (среднее значение из измерений на 1, 3 и 5 мин), скрининговая и исходная частота сердечных сокращений < 55 ударов в минуту или систолическое кровяное давление < 110 mmHg или диастолическое кровяное давление < 70 mmHg.

8. Пациенты с отклонениями лабораторных показателей или ЭКГ, признанными исследователем или уполномоченным лицом клинически значимыми [прогрессирующая сердечная блокада (атриовентрикулярная блокада второй степени или выше без кардиостимулятора), диагностированный синдром слабости синусового узла], которые могли иметь клинические последствия при участии пациента в исследовании.

9. Пациенты с серьезными или нестабильными заболеваниями. К ним относятся существующие печеночные (печеночная недостаточность от умеренной до тяжелой степени), почечные, гастроэнтерологические, респираторные, сердечно-

сосудистые (включая ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность), эндокринологические или гематологические заболевания.

10. Пациенты, которые получали исследуемый препарат в течение 30 дней до текущего эпизода ажитации.

11. Пациенты, которые по какой-либо причине расценены исследователем неподходящими кандидатами для получения дексмедетомидина гидрохлорида; например, пациенты с аллергическими реакциями на дексмедетомидин гидрохлорид в анамнезе.

[01338] ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

[01339] **Методика распределения субъектов по группам лечения**

[01340] После подтверждения приемлемости субъекты были рандомизированы для сублингвального применения 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида в пленке или 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида в пленке или соответствующего плацебо. Соотношение рандомизации составляло 1:1:1 (180 мкг или 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида или плацебо со стратификацией по возрасту < 65 лет, возраст ≥ 65 лет) для 125 пациентов, распределенными в каждую группу по блочному дизайну. Рандомизация в исследовании была сгенерирована компьютером.

[01341] **Исследуемый препарат, доза и способ применения:**

[01342] Дексмедетомидина гидрохлорид представлял собой состав в форме пленки для сублингвального (SL) введения. Доставляемая доза составляла 180 мкг или 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида сублингвально. Препарат представляет собой состав в небольшой по размеру твердой дозированной пленочной форме, приблизительно 193,6 мм2 по площади и толщиной 0,7 мм, предназначенной для полного растворения в SL пространстве в течение около 1-3 минут.

[01343] **Введение препарата**

[01344] В ходе применения препарата пациенты были проинструктированы о том, как принимать пленку дексмедетомидина гидрохлорида сублингвально, и о том, что они должны удерживать пленку где ксмедетомидина гидрохлорида в сублингвальной

полости до растворения.Пациент самостоятельно принимал препарат под наблюдением обученного сотрудника центра. Если пациент не мог принимать лекарственное средство самостоятельно, этот факт регистрировался, и участие субъекта прекращалось.

[01345] В случае стойкой или рецидивирующей ажитации исследователи могут принять решение о введении повторной дозы 90 мкг или 60 мкг (разделив пленку 180 мкг или 120 мкг пополам) через 2 часа, что измеряется изменением балла PEC от исходного уровня ≤40%, но при отсутствии проблем безопасности.

[01346] ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[01347] Субъекты предоставляли письменное информированное согласие до начала любых процедур, связанных с исследованием, включая прекращение приема запрещенной сопутствующей терапии.

[01348] График процедур, которые должны быть выполнены в ходе исследования, приведен в Таблице 46.

[01349] Таблица 46: График процедур

			Оценка лечения, День 1												
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
Информированное согласие	X														
Медицинский анамнез	X														
Демографические данные	X														
Масса тела	X												X		

			Оценка лечения, День 1												
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
Рост	X														
ИМТ	X														
Алкоголь в выдыхаемом воздухе	X														
MINI	X														
Физикальный осмотр	X												X		
Лаб. исследования безопасности[2]	X													X	X
ЭКГ с полосой ритма[3]	X	X							X				X		
Пульсоксиметрия		X			X		X		X	X		X			
Показатели жизненно важных функций в покое[4]	X	X			X		X		X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении[4]	X	X							X	X		X	X	X	X
Госпитализация в отделение	X														
Критерии включения/исключения	X	X													
Рандомизация		X													

			Оценка лечения, День 1												
Активность	**Скрининг**	**До введения дозы[1]**	**Время после введения дозы[1]**										**День 2, наблюдение (+1)**	**День 3, выписка**	**День 7 (+2)**
Момент времени	**До лечения**	**-1 час до времени 0**	**10 мин**	**20 мин**	**30 мин**	**45 мин**	**1 ч**	**1,5 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**24 ч (-9/+12 ч)**		**Окончание исследования**
Введение исследуемого препарата[9]		X													
YMRS		X											X		
PCRS[5]	X	X							X				X		
PEC[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ACES[5]		X							X	X		X			
CGI-тяжесть[6]	X	X													
CGI-улучшение[6]					X		X		X	X					
C-SSRS	X	X											X	X	
Оценка слизистой щек (SL) на предмет местного раздражения[7]					X				X	X			X		
Шкала Лайкерта				X											
Вопрос о привлекательности препарата				X											
Взятие образцов для PK[8]							X			X		X			
Сопутствующие препараты	X	X	X										X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X										X	X	X

Примечания к Графику процедур:

1. Оценки, проводимые перед введением дозы, имели окно в 60 минут до введения дозы, за исключением PEC и ACES, которые проводились в пределах 15 минут после введения дозы (от 15 до 0 минут). Все оценки после введения дозы имели окно от -5/+15 минут для оценок в момент времени 1,5 ч, -5/+25 минут для оценок в момент времени 2 ч (за исключением шкалы PEC, у которой было окно +/-5 минут) и ± 30 минут для оценок в момент времени 4, 6 и 8 часов, и оценка YMRS могла быть выполнена в любое время.
2. Лабораторные параметры для анализа безопасности включали биохимию, гематологию, анализ мочи, UDS (местная лаборатория, анализ проводили только на скрининге), определение паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (анализ проводили только на скрининге) и анализ мочи на беременность (анализ проводили только на скрининге). Лабораторных оценок на скрининге/при включении: образцов, отобранных в местную лабораторию в пределах 7 дней до скрининга, могло быть достаточно, за исключением скрининга мочи на наркотические вещества. Если результаты были недоступны в тот же день, для подтверждения можно было выполнить «настольный» или не-CLIA тест; при этом результаты из CLIA-сертифицированной лаборатории должны быть зарегистрированы после их получения.Отбор образов для центральной лаборатории проводили на скрининге, в День 3 и День 7.

3. Необходимости в повторении ЭКГ до введения дозы не было, если в день введения дозы записывали скрининговую ЭКГ. ЭКГ, записанные после лечения, должны быть выполнены до оценки фармакокинетики.

4.Показатели жизненно важных функций в состоянии покоя (лежа) (SBP, DBP и HR) измеряли после того, как субъект лежал в течение 5 минут на скрининге, до введения дозы и через 30 минут, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы, а также в День 3 и День 7. Трехкратные измерения проводили в случае систолического BP <90 mmHg, диастолического BP <60 mmHg или пульса <60 ударов в минуту. Ортостатические измерения (SBP, DBP, HR, частота дыхания) проводили после того, как субъект встал и прошло 1, 3 и 5 минут, а температуру измеряли во время скрининга, до введения дозы, через 2, 4, 8 и 24 часа после первой дозы, а также в День 3 и День 7.

5.Оценку по шкале PEC проводили на скрининге, до введения дозы (в пределах 15 мин до введения дозы) и через 10, 20, 30, 45 мин; через 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Оценку по шкале PCRS следовало выполнять до оценки PEC, если это

необходимо. Оценку по шкале ACES выполняли перед введением дозы (в пределах 15 минут до введения дозы), через 2, 4 и 8 часов после введения дозы.

6. Оценку по шкале CGI-тяжесть проводили на скрининге и до введения дозы. Оценку по шкале CGI-улучшение проводили через 30 минут, 1, 2 и 4 часа после введения первой дозы.

7. Осмотр слизистой оболочки щек через 30 минут, 2, 4 и 24 часа после введения дозы на предмет местного раздражения.

8. Образцы PK крови собирали через 1, 4 и 8 часов (во время бодрствования) после введения дозы. Образец мог быть не взят, если Врач указывал в первичной документации о том, что пациент находится в психическом состоянии, которое не способствует взятию образца для анализа PK. Несогласие или отказ от всех или любых взятий образцов для PK не были ограничительными и не приводили к ET. Показатели жизненно важных функций должны были оцениваться до отбора образцов PK, когда они проводились в те же моменты времени.

9. Исследователь мог принять решение повторно ввести пациенту дозу после того, как через 2 часа после введения дозы были выполнены оценки, если изменение балла PEC по сравнению с исходным уровнем составляло $\leq$ 40%. Пациентам можно было вводить повторную дозу через 2 часа после завершения оценки первой дозы. Повторная доза составляла половину пленки. Пациенты могли дважды получить повторную дозу в течение 12-часового периода после первой дозы. Все оценки, перечисленные в этом Графике процедур, проводили через 2 часа после введения первой дозы и повторяли через 2 часа после каждой повторной дозы. Оценки в моменты времени 4, 6 или 8 часов после первой дозы, которые попадали в 1-часовый период после оценки повторной дозы, проводить не требовалось

[01350] Оценки в исследовании

[01351] Эффективность

[01352] Эффект исследуемого препарата оценивался с помощью нескольких валидированных инструментов, как указано ниже.

[01353] PANSS – Компонент возбуждения (PEC)

[01354] Шкала оценки ажитации и спокойствия (ACES)

[01355] CGI-S и CGI-I

[01356] Общее клиническое впечатление о тяжести (CGI-S) оценивается на основе тяжести ажитации при скрининге и перед введением дозы (непосредственно перед началом дозирования).

Тяжесть состояния оценивали по следующей шкале:

0 = не оценено

1 = совсем не болен

2 = на грани психического расстройства

3 = слегка болен

4 = умеренно болен

5 = заметно болен

6 = тяжело болен

7 = один из самых тяжелобольных субъектов

[01357] Эффект препарата при ажитации оценивался по Шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I). Указанную оценку проводили через 30 минут, 1, 2 и 4 часа после введения дозы. Баллы по шкале CGI-I варьируются от 1 до 7:

0 = не оценено (отсутствует),

1=очень сильное улучшение,

2=сильное улучшение,

3=минимальное улучшение,

4=без изменений,

5=минимальное ухудшение,

6=сильное ухудшение,

7=очень сильное ухудшение

[01358] Шкалы CGI-I и CGI-S сфокусированы на тяжести ажитации, а не на тяжести общего состояния при биполярном расстройстве.

[01359] **Шкала Янга для оценки выраженности мании (YMRS)**

[01360] YMRS представляла собой шкалу из 11 пунктов, оценивающую симптомы мании на основе субъективных сообщений пациента об их клиническом состоянии. Эта шкала применялась для характеризации совокупности пациентов, включенных в исследование.

[01361] **Сценарий напоминания о плацебо-контроле (PCRS)**

[01362] Сценарий напоминания о плацебо-контроле (PCRS) © Hassman and Cohen, 2019, версия 5.0 информирует участников клинических исследований об основных причинах эффектов плацебо и ноцебо, а именно о снижении уровня ожиданий участников исследования, напоминая субъектам, что такое плацебо и как оно связано с их сообщениями о симптомах и потенциальных побочных эффектах, а также о том, как взаимодействие с персоналом исследовательского центра отличается от их предыдущего опыта контакта с медицинскими работниками. Для этого PCRS информирует субъектов о том, что они должны были быть честными в отношении своих симптомов; о том, что сотрудники центра не ожидают улучшения или ухудшения симптомов и не разочаровываются, если субъекты чувствуют себя лучше, хуже или на том же уровне, а также посредством PCRS просили участников объяснить своими словами содержание их симптомов, чтобы обеспечить полное понимание. Оценивающий специалист по PEC читал источник PCRS исследования перед проведением оценки PEC каждому субъекту на каждом визите (момент времени),

указанном в конкретном PCRS исследования, при этом обычно это чтение занимало около 2 минут.

[01363] Шкала Лайкерта

[01364] После приема исследуемого препарата субъекты оценивали свои предпочтения в отношении исследуемого препарата, отвечая на утверждения «Мне нравится вкус лекарства» и «Лекарство приемлемо», используя пятиуровневую шкалу Лайкерта, как продемонстрировано ниже:

- Полностью не удовлетворен
- Не удовлетворен
- Ни удовлетворен, ни не удовлетворен
- Удовлетворен
- Полностью удовлетворен

[01365] Препарат привлекательный

[01366] Субъекты отвечали на открытые вопросы об их опыте применения. Дополнительные комментарии о послевкусии, запахе, времени растворения и т. д. задавались как вопросы «Да/Нет», а ответы «Да» требовали поля объяснения.

[01367] Безопасность

[01368] Безопасность оценивалась во время исследования путем мониторинга и регистрации нежелательных явлений, результатов клинических лабораторных анализов (гематология, биохимия и анализ мочи), измерений основных показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, измеряемая как пульс, частота дыхания и температура), ЭКГ и результаты физикального осмотра. Если выявляется известная проблема безопасности (например, высокая частота тяжелой гипотензии или брадикардии в группе активной дозы 180 мкг или в группе 120 мкг), DSMB уведомит спонсора. Если это произойдет, спонсор уведомит об этом FDA, и спонсор может принять решение продолжать давать пациентам более низкую дозу.

[01369] Фармакокинетика

[01370] Образцы крови (4 мл) собирали в соответствии с Таблицей 46 – График процедур.Для каждого субъекта во время исследования было собрано до 3 образцов крови (12 мл крови) для PK анализа. Кроме того, около 30 мл крови было собрано при скрининге, около 15 мл крови было собрано в День 3 «Выписка» и около 15 мл крови было собрано в День 7 (+2) для клинических лабораторных исследований. Ожидалось, что общий объем крови, собранной во время исследования, составит около 72 мл. Для каждого субъекта во время исследования было собрано до 3 образцов крови (12 мл крови) для PK анализа. Кроме того, около 30 мл крови былособрано при скрининге, около 15 мл крови было собрано в День 3 «Выписка» и около 15 мл крови было собрано в День 7 (+2) для клинических лабораторных исследований. Ожидалось, что общий объем крови, собранной во время исследования, составит около 72 мл.

[01371] Статистический анализ

[01372] Фармакокинетические анализы

[01373] Концентрации в плазме и данные о зависимости концентрации от времени для дексмедетомидина применяли для расчета фармакокинетических параметров; эти данные и результаты сообщались отдельно. Подробная информация об анализе PK данных была описана в отдельном PK SAP. Отдельный SAP для PK-анализа был подготовлен и завершен до блокировки базы данных.

[01374] Анализы безопасности

[01375] Все анализы безопасности проводились на совокупности пациентов для оценки безопасности. Все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, были включены в совокупность для оценки безопасности. Нежелательные явления (AE) характеризовали по типу, тяжести, серьезности и связью с лечением. Нежелательные явления кодировались по предпочтительному термину и классу системы органов с применением MedDRA версии 20.0.

[01376] Анализы эффективности

[01377] Основным определяемым параметром эффективности в этом исследовании было абсолютное изменение по сравнению с исходным уровнем общего

балла PEC на 120-й минуте. Анализировали совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению, состоящую из всех пациентов, которые принимали какое-либо исследуемое лекарственное средство и у которых была проведена как оценка на исходном уровне, так и по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы.

[01378] **Обобщение результатов**:

[01379] **Демографические данные**

[01380] Демографические и исходные характеристики приведены ниже в Таблице 47.

[01381] Таблица 47: Демографические данные

	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином		Плацебо (N=126)	Всего (N=381)
	180 мкг (N=126)	120 мкг (N=129)		
Средний возраст (лет)	46,0 (11,91)	45,7 (11,32)	45,1 (11,13)	45,6 (11,43)
Женщины, n (%)	44 (34,9)	52 (40,3)	44 (34,9)	140 (36,7)
Раса (% белых/% небелых)	38,9/61,1	44,4/55,6	39,7/60,3	41,0/59
ИМТ	32,53 (7,8)	31,24 (7,6)	32,56 (7,4)	32,10 (7,6)
Диагноз: депрессия	22%	16%	21%	20%
Диагноз: Гипомания	4%	11%	8%	8%
Диагноз: Мания	47%	46%	50%	47%

Диагноз: смешанные эпизоды	24%	21%	17%	21%
Диагноз: неуточненный	3%	6%	4%	4%
PEC на исходном уровне, среднее	18	18	17,9	НД

[01382] 3. Эффективность

[01383] Сублингвальная пленка с дексмедетомидином значимо уменьшала тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, ACES и по баллу CGI-I. Основные данные об эффективности через 2 часа после введения дозы представлены ниже.

[01384] (a) Основной определяемый параметр эффективности (снижение балла PEC): наблюдалось снижение балла PEC (PANSS или Шкала позитивных и негативных синдромов, компонент возбуждения) для ажитации с быстрым успокоением без чрезмерного седативного эффекта в клиническом регуляторном моменте времени и в более ранние моменты времени. Основным определяемым параметром эффективности было среднее изменение общего балла PEC относительно исходного уровня через 2 часа (120 минут) по сравнению с плацебо. Было 2 дозовых когорты (120 мкг (N=129) и 180 мкг (N=126)) и 126 пациентов, получавших плацебо. Активных пациентов в каждой из 2 дозовых когорт, получавших плацебо, сравнивали с пациентами, получавшими плацебо. Изменение балла PEC через 2 часа по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших сублингвальную пленку с дексмедетомидином, сравнивали с плацебо с помощью анализа модели смешанных эффектов для многократных измерений (MMRM) с баллом PEC на исходном уровне, группой лечения, временем, взаимодействием между группами лечения и временем, а также взаимодействием между баллом PEC на исходном уровне и временем, принятых в качестве ковариат.

[01385] Эффективность сублингвальной пленки с дексмедетомидином гидрохлоридом, измеренная по снижению балла PEC, является дозозависимой и надежной. Снижение балла PEC по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей дозу 180 мкг, продемонстрировало значимый ответ со средним

изменением общего балла PEC от исходного уровня (CFB) на -10,4 через 2 часа после введения дозы по сравнению с плацебо (Таблица 48 и Фиг. 24A и 24B). Средние изменения по сравнению с исходным уровнем составили-9,1 балла для групп лечения 120 мкг, по сравнению с плацебо (среднее изменение -5). Кроме того, поскольку раннее начало действия является важным атрибутом терапии для уменьшения ажитации, группа 180 мкг продемонстрировала статистически значимое отличие от плацебо уже через 20 минут после приема (Фиг. 24A и Фиг. 24B). Кроме того, снижение балла PEC по сравнению с исходным уровнем в группах доз 180 мкг и 120 мкг продемонстрировало значимый ответ через 6 часов после введения дозы по сравнению с плацебо (Фиг. 24B).

[01386] Таблица 48: Обобщение изменений общего балла PANSS-PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа и процент ответчиков через 2 часа по баллу PEC по группам лечения

Момент времени (120 мин)	N	Плацебо	Сублингвальная пленка с дексмедетомидином	
			120 мкг	180 мкг
Общий балл PEC Изменение от исходного уровня (LSM)	126 (180 мкг) 129 (120 мкг)	-5,0	-9.1 ***	-10.4 ***
Ответ °	126	37%	69%	85%

° Доля пациентов, достигшая снижения балла PEC на ≥ 40%; * p < 0,025; *** p < 0,0001

[01387] Анализ ответчиков PEC: Доля ответчиков, определенных как те, у кого общий балл PEC снизился на 40 % по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы, была наибольшей в группе, получавшей 180 мкг (85% для 180 мкг, 69% для 120 мкг)) по сравнению с плацебо (37%) (Таблица 48). Длительность

успокаивающего действия дозы 180 мкг была заметно продлена с устойчивым статистически значимым снижением балла PEC, очевидным через 24 часа.

[01388] Вторичные определяемые параметры эффективности:

[01389] Изменения вторичных показателей эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином.

[01390] Баллы ACES: вторичной целью этого исследования была оценка продолжительности успокаивающего эффекта сублингвального препарата дексмедетомидина в форме тонкой пленки с помощью Шкалы оценки ажитации и спокойствия (ACES), проведенная перед приемом, через 2 часа и через 4 часа после приема первой дозы. Оценка по шкале ACES соответствовала анализу основного определяемого параметра эффективности и имела статистическую значимость в отношении успокоения, измеренного с помощью шкалы ACES через два часа, по сравнению с плацебо в дозах 120 мкг и 180 мкг (120 мкг; $p<0,0001$) и (180 мкг; $p<0,0001$). Через 2 часа после введения дозы субъекты в группах лечения 120 мкг и 180 мкг продемонстрировали значимо более выраженные улучшения по сравнению с плацебо по шкале ACES (+ около 3,0 [$p<0,0001$] для 120 мкг; + около 3,7 [$p<0,0001$] для 180 мкг по сравнению с плацебо + около 1,0. Улучшения через 4 часа после введения дозы были схожими (+ около 2,8 [$p < 0,0001$] для 120 мкг; + около 3,2 [$p <0,0001$] для 180 мкг по сравнению с плацебо + около 1,0). (Фиг. 25).

[01391] Баллы CGI: Процент субъектов, достигших 1 или 2 баллов по шкале CGI-I («очень сильное улучшение» или «сильное улучшение») через 2 часа после введения дозы, был значительно выше в группе, получавшей 120 мкг (около 70% [$p <0,0001$]), и в группе, получавшей 180 мкг (около 90% [$p< 0,0001$]) по сравнению с плацебо (около 38%). Значимые улучшения также наблюдались через 30 минут, 1 час и 4 часа после введения дозы в обеих группах лечения (Фиг. 26).

Безопасность и переносимость:

Сублингвальная пленка с дексмедетомидином (составы по Примеру 2) хорошо переносилась пациентами с шизофренией и биполярным расстройством I и имела

благоприятный профиль безопасности при лечении субъектов с ажитацией. В Таблице 49 приведены данные субъектов, у которых возникло по меньшей мере 1 нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE), по группам лечения для совокупности пациентов для оценки безопасности.

Таблица 49: Обобщение нежелательных явлений в исследовании III фазы (пациент с шизофренией и биполярным расстройством I

Явление		Сублингвальная пленка с дексмедетомидином		Плацебо (N=252)
		180 мкг (N=252)	120 мкг (N=255)	
Сонливость	Легкая	40 (15,9)	43 (16,9)	15 (6,0)
	Средняя	16 (6,3)	11 (4,3)	1 (0,4)
Головокружение	Легкая	13 (5,2)	7 (2,7)	2 (0,8)
	Средняя	2 (0,8)	3 (1,2)	0
Гипотензия	Легкая	10 (4,0)	10 (3,9)	0
	Средняя	3 (1,2)	4 (1,6)	0
Ортостатическая гипотензия	Легкая	9 (3,6)	7 (2,7)	1 (0,4)
	Средняя	4 (1,6)	0	0
Гипестезия полости рта		12 (4,8)	7 (2,7)	1 (0,4)
Сухость во рту		11 (4,4)	19 (7,5)	3 (1,2)
Тошнота		7 (2,8)	6 (2,4)	4 (1,6)
Головная боль		6 (2,4)	12 (4,7)	12 (4,8)
Парестезия полости рта		6 (2,4)	7 (2,7)	1 (0,4)

[01392] Заключение: Применение сублингвальной пленки с дексмедетомидином значимо уменьшало тяжесть ажитации по сравнению с исходным уровнем, что измерялось по шкалам PEC, CGI-I и ACES у пациентов с шизофренией. Основной определяемый критерий эффективности был достигнут в группах лечения 120 мкг и 180 мкг, поскольку наблюдалось значимое улучшение общих баллов PEC по сравнению с исходным уровнем через 2 часа после введения дозы со средними изменениями -9,1 и

-10,4 балла соответственно, против -5,0 для плацебо. Снижение уровня ажитации наблюдалось уже через 20 минут по сравнению с плацебо. Кроме того, изменения показателей вторичных оцениваемых параметров эффективности (т. е. баллов ACES и CGI-I) через 2 часа после введения дозы согласовывались с результатами общих баллов PEC и свидетельствовали об улучшении симптомов ажитации после лечения сублингвальной пленкой с дексмедетомидином

[01393] Пример 11:

[01394] Таблица 50 Композиция для таблетированного состава, применяемого для доставки через слизистую оболочку рта (с мукоадгезивными свойствами)

Активный(ые) ингредиент(ы)	Количество	% масс./об.
Дексмедетомидина гидрохлорид	180 мкг (эквивалентно дексмедетомидину)	0,36%
Моногидрат лактозы	44,27 мг	88,54%
Гипромеллоза (или) Гидроксипропилцеллюлоза (или) Полиэтиленоксид (или) Ксантановая камедь (или) Альгинат натрия	2,5 мг	5,0%
Кроскармеллоза натрия (или) натрия крахмалгликолят	2,5 мг	5,0%
Сукралоза	0,05 мг	0,1%
Стеарат магния	0,5 мг	1,0%
Вес таблетки	50,0 мг	100%

[01395] Производственный процесс:

1. Дексмедетомидин, связующее вещество (гипромеллоза (или) гидроксипропилцеллюлоза (или) полиэтиленоксид (или) ксантановая камедь (или)

альгинат натрия) и сукралозу растворяют или диспергируют в воде для приготовления раствора или дисперсии.

2. Остальные ингредиенты, за исключением стеарата магния, смешивают в подходящем миксере и просеивают через соответствующее сито.

3. Смесь, полученную на этапе 2, гранулируют с помощью подходящего гранулятора.

4. Гранулы сушат в подходящей сушилке с псевдоожиженным слоем или любой другой подходящей сушилке и сортируют соответствующим образом в квадро-совместной мельнице или мультимельнице.

5. Гранулы загружают в подходящий блендер, такой как V-блендер, и смазывают стеаратом магния.

6. Смазанную смесь, полученную на этапе 5, прессуют в таблетки определенных размеров с помощью соответствующих инструментов.

[01396] Таблица 51: Композиция для таблетированного состава, применяемого для доставки через слизистую оболочку щек (с мукоадгезивными свойствами)

Активный(ые) ингредиент(ы)	Количество	% масс./об.
Дексмедетомидина гидрохлорид	180 мкг (эквивалентно дексмедетомидину)	0,36%
Моногидрат лактозы	43,77	87,54%
Гипромеллоза (или) Гидроксипропилцеллюлоза (или) Полиэтиленоксид (или) Ксантановая камедь (или) Альгинат натрия	5,0 мг	10,0%
Сукралоза	0,05 мг	0,1%
Стеарат магния	0,5 мг	1,0%
Тальк	0,5 мг	1,0%
Вес таблетки	50,0 мг	100%

[01397] Производственный процесс:

1. Дексмедетомидина гидрохлорид, связующее вещество (гипромеллоза (или) гидроксипропилцеллюлоза (или) полиэтиленоксид (или) ксантановая камедь (или) альгинат натрия) и сукралозу растворяют или диспергируют в воде для приготовления раствора или дисперсии.

2. Остальные ингредиенты, за исключением стеарата магния и талька, смешивают в подходящем миксере и просеивают через соответствующее сито.

3. Смесь, полученную на этапе 2, гранулируют с помощью подходящего гранулятора.

4. Гранулы сушат в подходящей сушилке с псевдоожиженным слоем или любой другой сушилке и сортируют соответствующим образом в квадро-совместной мельнице или мультимельнице.

5. Гранулы загружают в подходящий блендер, такой как V-блендер, и смазывают стеаратом магния и тальком.

6. Смазанную смесь, полученную на этапе 5, прессуют в таблетки определенных размеров с помощью соответствующих инструментов.

[01398] Таблица 52: Композиция спрея дексмедетомидина гидрохлорида для сублингвальной доставки

Ингредиенты	Количество	% масс./об.
Дексмедетомидина гидрохлорид	180 мкг (эквивалентно дексмедетомидину)	0,18%
N-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль (или) глицерин	10 мкл	10%
Этанол	5 мкл	5%
Сукралоза	0,1 мг	0,1%
Масло перечной мяты	1 мкл	1,0%
Очищенная вода	q.s. 100 мкл	q.s. 100 %

[01399] Производственный процесс:

1. Полимер (*N*-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль) или глицерин растворяют или диспергируют в части общего количества воды.

2. Дексмедетомидина гидрохлорид смешивают с остальными вспомогательными веществами и раствором или дисперсией, полученными на этапе 1.

3. До окончательного объема доводят водой в подходящем сосуде.

4. Полученный раствор заливают в соответствующие аэрозольные баллончики с помощью соответствующих инструментов, таких как дозирующие форсунки.

[01400] Таблица 53: Композиция капель дексмедетомидина гидрохлорида для сублингвальной доставки

Активный(ые) ингредиент(ы)	Количество	% масс./об.
Дексмедетомидина гидрохлорид	180 мкг (эквивалентно дексмедетомидину)	0,18%
Повидон или гипромеллоза или карбопол	5 мг	5,0%
N-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль (или) глицерин (или) этанол	10 мкл	10,0%
Сукралоза	0,1 мг	0,1%
Масло перечной мяты	1 мкл	1,0%
Очищенная вода	q.s. 100 мкл	q.s. 100 %

[01401] Производственный процесс: простой процесс смешивания

1. Полимер (*N*-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль) или глицерин растворяют или диспергируют в части общего количества воды.

2. Дексмедетомидина гидрохлорид смешивают с остальными вспомогательными веществами и раствором или дисперсией, полученными на этапе 1.

3. До окончательного объема доводят водой в подходящем сосуде.

4. Полученный раствор разливают в соответствующие пакеты или флаконы.

[01402] Таблица 54: Композиция геля дексмедетомидина гидрохлорида для сублингвальной доставки

Активный(ые) ингредиент(ы)	Количество	% масс./об.

Дексмедетомидин	180 мкг	0,18%
Карбопол или гипромеллоза или HPC или CMC	10 мг	10,0%
N-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль (или) глицерин (или) этанол	10 мкл	10,0%
Сукралоза	0,1 мг	0,1%
Масло перечной мяты	1 мкл	1,0%
Очищенная вода	q.s. 100 мкл	q.s. 100 %

[01403] Производственный процесс:

1. Полимер (*N*-метилпирролидон (или) пропиленгликоль (или) полиэтиленгликоль) или глицерин) растворяют или диспергируют в части общего количества воды.

2. Остальные ингредиенты растворяют или диспергируют в другой части воды.

3. Растворы или дисперсии, полученные на этапе 1 и этапе 2, смешивают и получают окончательный объем.

4. Смесь, полученную на этапе 3, упаковывают в соответствующую упаковку или контейнеры

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все ссылки, статьи, публикации, патенты, патентные публикации и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены посредством ссылки. Однако упоминание любых ссылок, статей, публикаций, патентов, патентных публикаций и патентных заявок, цитируемых в данном документе не является и не должно восприниматься как признание или любая форма предположения, что они составляют действительный уровень техники или образуют часть общедоступных сведений в любой стране мира.

Формула изобретения

Первоначально поданная формула изобретения

1. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, около 3800 нг*ч/л.

2. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, от около 600 до около 12600 нг*ч/л.

3. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, около 1800 нг*ч/л.

4. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающий введение дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, приводящей к средней суммарной экспозиции дексмедетомидина, измеренной по AUC в плазме от T_0 до T∞, от около 590 до около 8750 нг*ч/л.

5. Способ по пп. 1–4, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией.

6. Способ по пп. 1–5, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально в форме внутримышечной инъекции.

11. Способ по п. 6, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

12. Способ по пп. 1–4, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы.

13. Способ по пп. 1–4, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по пп. 1–4, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п. 13, обеспечивающий общее экспозицию дексмедетомидина, измеренную по AUC в плазме от T_0 до $T\infty$, от около 600 нг*ч/л до около 9500 нг*ч/л.

16. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 140 мкг до около 190 мкг.

17. Способ по п. 11, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 900 мкг до около 1200 мкг.

18. Способ по пп. 1–4, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации лечатся также без индукции клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

19. Способ по пп. 1– 4, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется значимым относительным изменением балльной оценки по шкале PEC (англ.: Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component) непосредственно до и через 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть или восемь пунктов.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере от около 6 до 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 400 нг/л.

24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что медианное значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 400 нг/л, а медианное значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

26. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 100 нг/л до около 1100 нг/л.

27. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 200 нг/л до около 800 нг/л.

28. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 3000 нг/л до около 5000 нг/л.

29. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 8 часов.

30. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 4 часов.

31. Способ по п. 2, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 15 минут.

32. Способ по п. 3, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 200 нг/л.

33. Способ по п. 3, отличающийся тем, что медианное значение Tmax в плазме составляет около 2,0 часов.

34. Способ по п. 3, отличающийся тем, что среднее значение Cmax в плазме составляет около 200 нг/л, а медианное значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

35. Способ по п. 4, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 100 нг/л до около 500 нг/л.

36. Способ по п. 4, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 150 нг/л до около 700 нг/л.

37. Способ по п. 4, отличающийся тем, что значение Cmax в плазме составляет от около 1400 нг/л до около 4500 нг/л.

38. Способ по п. 4, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 4 часов.

39. Способ по п. 4, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 5 минут до около 15 минут.

40. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что

приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax около 400 нг/л и AUC от T_0 до T∞ около 2900 ч*нг/л.

41. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 100 нг/л до около 800 нг/л и AUC от T_0 до T∞ от около 600ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

42. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к средним уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax около 200 нг/л и AUC от T_0 до T∞ около 1420 ч*нг/л.

43. Способ лечения патологического состояния (например, ажитации) у субъекта-человека, включающий сублингвальное или буккальное введение указанному субъекту около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к уровням абсорбции в плазме дексмедетомидина от около 80% до около 125% от следующих значений: Cmax от около 110 нг/л до около 400 нг/л и AUC от T_0 до T∞ от около 5900ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

44. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что патологическое состояние представляет собой ажитацию или признаки ажитации.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией или биполярным расстройством.

46. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

48. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки.

50. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде разовой дозы.

51. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не индуцирующее клинически значимого седативного эффекта.

52. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не индуцирующее клинически значимых эффектов на сердечно-сосудистую систему.

53. Способ по п. 45, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется значимым относительным изменением балльной оценки по шкале PEC непосредственно до и через 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть или восемь пунктов.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере около 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что медианное значение Tmax в плазме составляет около 2 часов.

58. Способ по пп. 40–43, отличающийся тем, что значение Tmax в плазме составляет от около 1 часа до около 8 часов.

59. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

60. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

61. Способ смягчения или предотвращения возникновения нового приступа ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством в течение около 24 часов после предшествующего приступа ажитации, включающий введение около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли однократно сразу после указанного предшествующего приступа ажитации.

62. Способ смягчения или предотвращения возникновения нового приступа ажитации у субъекта-человека с шизофренией или биполярным расстройством в течение около 24 часов после предшествующего приступа ажитации, включающий введение около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли однократно сразу после указанного предшествующего приступа ажитации.

63. Способ по пп. 59–60, отличающийся тем, что указанная ажитация или признаки ажитации ассоциированы с шизофренией.

64. Способ сокращения периода синдрома отмены опиоидов путем введения нуждающемуся в этом субъекту-человеку в возрасте по меньшей мере 18 лет дексмедетомидина два раза в день в течение периода отмены, при этом период отмены составляет до 14 дней.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что дексмедетомидин вводят в диапазоне доз от 30 мкг до 200 мкг.

66. Способ по п. 64, отличающийся тем, что дексмедетомидин вводят в разовой дозе около 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг и 180 мкг.

67. Способ по п. 64, отличающийся тем, что период отмены составляет до: 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней или 3 дней.

68. Способ по п. 64, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

69. Способ по п. 64, отличающийся тем, что опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены.

70. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.

71. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

72. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят сублингвально в форме пленки.

73. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

74. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят буккально в форме пленки.

75. Способ по пп. 59–62, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально в форме внутривенной или внутримышечной инъекции или внутривенной инфузии.

76. Способ по пп. 59–62, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем внутримышечной инъекции.

77. Способ по пп. 59–62, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

78. Способ по пп. 59–64, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации лечатся также без индукции клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

79. Способ по п. 59 или п. 61, отличающийся тем, что разовая доза, составляющая около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, является эффективной в течение по меньшей мере около 24 часов.

80. Способ лечения ажитации или признаков ажитации у субъекта-человека, страдающего шизофренией или биполярным расстройством, без индукции значительного седативного эффекта, включающие введение оромукозальной пленки, содержащей около 120 мкг или около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что субъекту ранее вводили жидкий состав дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли парентеральным путем (путем внутривенной, внутримышечной, подкожной инъекции или внутривенной инфузии).

82. Способ по пп. 80 и 81, отличающийся тем, что введение через слизистую оболочку рта осуществляют в течение 3–5 часов после предыдущего введения жидкого состава дексмедетомидина парентеральным путем.

83. Способ по п. 80, отличающийся тем, что парентеральное введение осуществляют в течение 3–5 часов после предыдущего введения оромукозальной пленки.

84. Способ по п. 80, отличающийся тем, что жидкий состав предварительно заполняют в одноразовые шприцы для самостоятельного введения пациентами с помощью автоинъектора.

85. Способ по пп. 59–63, отличающийся тем, что субъект в настоящее время получает сопутствующее лечение антипсихотическим агентом.

86. Способ по пп. 59–63, отличающийся тем, что указанный антипсихотический агент

выбирают, помимо прочего, из арипипразола, бенперидола, флупентиксола, амисульприда, хлорпромазина, азенапина, рисперидона, зипразидона, луразидона, клозапина, карипразина, оланзапина и кветиапина, в предпочтительном варианте осуществления, антипсихотический агент представляет собой арипипразол.

87. Способ по пп. 59–63, отличающийся тем, что ажитация или признаки ажитации значимо снижаются в течение 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, что измеряется значимым относительным изменением балльной оценки по шкале PEC непосредственно до и через 60 минут после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на шесть или восемь пунктов.

89. Способ по п. 87 или п. 88, отличающийся тем, что разница в относительных баллах PEC сохраняется в течение по меньшей мере шести часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

90. Способ по п. 87, отличающийся тем, что указанные относительные баллы PEC отличаются по меньшей мере на восемь пунктов, и при этом эта разница по меньшей мере в восемь пунктов сохраняется в течение по меньшей мере около 24 часов после введения дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

91. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(i) около 180 микрограммов дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

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

один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

92. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

около 120 микрограммов дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

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

(iii) один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей.

93. Способ по п. 91 или п. 92, отличающийся тем, что (ii) включает водорастворимый полимер с низкой молекулярной массой и два водорастворимых полимера с высокой молекулярной массой.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу от около 5000 дальтон до около 49000 дальтон, и каждый высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу более чем около 60000 дальтон.

95. Способ по п. 93, отличающийся тем, что низкомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 40000 дальтон, один из двух высокомолекулярных водорастворимых полимеров имеет молекулярную массу около 140000 дальтон, а другой высокомолекулярный водорастворимый полимер имеет молекулярную массу около 370000 дальтон.

96. Способ по п. 91 или п. 92, отличающийся тем, что каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

97. Способ по п. 91 или п. 92, отличающийся тем, что пленка также содержит полиэтиленоксид.

98. Способ по п. 97, отличающийся тем, что полиэтиленоксид имеет молекулярную массу около 600000 дальтон.

99. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(i) около 180 микрограммов дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон;

(iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140000 дальтон;

(iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370000 дальтон; а также

(v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600000 дальтон.

100. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(i) около 120 микрограммов дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон;

(iii) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 140000 дальтон;

(iv) высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу от около 370000 дальтон; а также

(v) водорастворимый полиэтиленоксид, имеющий молекулярную массу около 600000 дальтон.

101. Способ по п. 99 или п. 100, отличающийся тем, что компоненты пленки, за исключением дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, образуют однослойную подложку пленки, а дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности указанной подложки пленки.

102. Способ по п. 99 или п. 100, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует на поверхности подложки пленки в составе композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, низкомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 40000 дальтон, и высокомолекулярный водорастворимый полимер, имеющий молекулярную массу около 140000 дальтон.

103. Способ по п. 99 или п. 100, отличающийся тем, что каждый водорастворимый полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

104. Способ по п. 99 или п. 100, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой дексмедетомидина гидрохлорид.

105. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, содержащую:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да); и

(b) подложку пленки, содержащую:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксид (600000 Да);

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

106. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да); и

(b) подложку пленки, состоящую по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (600000 Да);

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

107. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, содержащую:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да); и

(b) подложку пленки, содержащую:

(i) гидроксипропилцеллюлозу (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозу (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозу (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксид (600000 Да);

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

108. Способ по п. 72, отличающийся тем, что указанная пленка представляет собой самоподдерживающуюся растворимую пленку, содержащую:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да); и

(b) подложку пленки, состоящую по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (600000 Да);

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

109. Способ по п. 105 или по п. 108, отличающийся тем, что дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да) присутствует в количестве от около 27% до около 30% мас./мас. от общей массы пленки; полиэтиленоксид (600000 Да) присутствует в количестве от около 55% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

110. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 180 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да); и

(b) подложку пленки, состоящую по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (600000 Да);

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

111. Самоподдерживающаяся растворимая пленка, содержащая:

(a) композицию, состоящую по существу из:

(i) около 120 мкг дексмедетомидина гидрохлорида;

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да); и

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да); и

(b) подложку пленки, состоящую по существу из:

(i) гидроксипропилцеллюлозы (40000 Да);

(ii) гидроксипропилцеллюлозы (140000 Да);

(iii) гидроксипропилцеллюлозы (370000 Да); и

(iv) полиэтиленоксида (600000 Да);

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

112. Пленка по п. 110 или по п. 111, отличающаяся тем, что дексмедетомидина гидрохлорид присутствует в количестве от около 0,1% до около 0,2% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (40000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (140000 Да) присутствует в количестве от около 4% до около 6% мас./мас. от общей

массы пленки; гидроксипропилцеллюлоза (370000 Да) присутствует в количестве от около 27% до около 30% мас./мас. от общей массы пленки; полиэтиленоксид (600000 Да) присутствует в количестве от около 55% до около 60% мас./мас. от общей массы пленки.

113. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей около 120 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

115. Способ по п. 113 или по п. 114, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

116. Способ по любому из пп. 113–115, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

117. Способ по любому из пп. 113–116, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

119. Способ по п. 117, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

120. Способ по любому из пп. 113–119, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

122. Способ по п. 120 или по п. 121, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

123. Способ по любому из пп. 113–122, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

124. Способ по любому из пп. 113–122, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

125. Способ по любому из пп. 113–124, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

126. Способ по п. 125, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

127. Способ по п. 125 или по п. 126, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

128. Способ по п. 127, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

129. Способ по любому из пп. 125–128, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

131. Способ по любому из пп. 125–130, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

133. Способ по п. 131, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

134. Способ по любому из пп. 125–133, отличающийся тем, что сниженный балл PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

135. Способ по любому из пп. 125–134, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет -8 или больше и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

136. Способ по любому из пп. 113–135, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

137. Способ по любому из пп. 113–136, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

138. Способ по любому из пп. 113–137, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

139. Способ по п. 138, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 238 нг/л.

140. Способ по п. 138, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 238 нг/л.

141. Способ по любому из пп. 113–140, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1810 нг*ч/л.

143. Способ по п. 141, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1810 нг*ч/л.

144. Способ по любому из пп. 113–143, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

145. Способ по п. 144, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

146. Способ по п. 144, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

147. Способ по любому из пп. 113–146, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 220 нг/л.

149. Способ по п. 147, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет около 220 нг/л.

150. Способ по любому из пп. 113–149, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1410 нг*ч/л.

152. Способ по п. 150, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1410 нг*ч/л.

153. Способ по любому из пп. 113–152, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

154. Способ по п. 153, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

155. Способ по п. 153, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

156. Способ по любому из пп. 113–155, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л.

157. Способ по п. 156, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л.

158. Способ по п. 156, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} составляет около 230 нг/л.

159. Способ по любому из пп. 113–158, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л.

160. Способ по п. 159, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1180 нг*ч/л.

161. Способ по п. 141, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 1810 нг*ч/л.

162. Способ по любому из пп. 113–161, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

164. Способ по п. 162, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} составляет около 2 часов.

165. Способ по любому из пп. 138-164, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

166. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

168. Способ по п. 166 или по п. 167, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

169. Способ по любому из пп. 166-168, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

170. Способ по любому из пп. 166-169, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

172. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

173. Способ по любому из пп. 166–172, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

175. Способ по п. 8 или по п. 174, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

176. Способ по любому из пп. 166–175, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

177. Способ по любому из пп. 166–175, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

178. Способ по любому из пп. 166–177, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

179. Способ по п. 178, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

180. Способ по п. 178 или по п. 179, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

181. Способ по п. 180, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

182. Способ по любому из пп. 178–181, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

183. Способ по п. 182, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

184. Способ по любому из пп. 178–183, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

185. Способ по п. 184, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

186. Способ по п. 184, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

187. Способ по любому из пп. 178–186, отличающийся тем, что сниженный балл PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

188. Способ по любому из пп. 178–187, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет -8 или больше и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

189. Способ по любому из пп. 166–188, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

190. Способ по любому из пп. 166–189, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему.

191. Способ по любому из пп. 166–190, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

192. Способ по п. 191, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 440 нг/л.

193. Способ по п. 191, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 440 нг/л.

194. Способ по любому из пп. 166–193, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

195. Способ по п. 194, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 3800 нг*ч/л.

196. Способ по п. 194, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 3800 нг*ч/л.

197. Способ по любому из пп. 166–196, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

198. Способ по п. 197, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

199. Способ по п. 197, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

200. Способ по любому из пп. 166–199, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

201. Способ по п. 200, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 380 нг/л.

202. Способ по п. 200, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет около 380 нг/л.

203. Способ по любому из пп. 166–202, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

204. Способ по п. 203, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2880 нг*ч/л.

205. Способ по п. 203, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ составляет около 2880 нг*ч/л.

206. Способ по любому из пп. 166–205, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает геометрическое среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

207. Способ по п. 206, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

208. Способ по п. 206, отличающийся тем, что геометрическое среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

209. Способ по любому из пп. 166–208, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение C_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 800 нг/л.

210. Способ по п. 209, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 485 нг/л.

211. Способ по п. 209, отличающийся тем, что медианное значение C_{max} составляет около 485 нг/л.

212. Способ по любому из пп. 166–211, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

213. Способ по п. 212, отличающийся тем, что медианное значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2900 нг*ч/л.

214. Способ по п. 194, отличающийся тем, что медианное значение AUC_{0-inf} составляет около 2900 нг*ч/л.

215. Способ по любому из пп. 166–214, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает медианное значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

216. Способ по п. 215, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 2 часов.

217. Способ по п. 215, отличающийся тем, что медианное значение T_{max} составляет около 2 часов.

218. Способ по любому из пп. 191–217, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

219. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку стандартной дозы композиции, содержащей от около 120 мкг до около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

220. Способ по п. 219, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

221. Способ по п. 219 или по п. 220, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

222. Способ по любому из пп. 219–221, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

223. Способ по любому из пп. 219–222, отличающийся тем, что стандартная доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг.

224. Способ по любому из пп. 219–222, отличающийся тем, что стандартная доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

225. Способ по любому из пп. 219–224, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

226. Способ по п. 225, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

227. Способ по п. 225, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

228. Способ по любому из пп. 219–227, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

229. Способ по п. 228, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

230. Способ по п. 228 или по п. 229, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

231. Способ по любому из пп. 219–230, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

232. Способ по п. 231, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

233. Способ по п. 231 или по п. 232, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

234. Способ по п. 233, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

235. Способ по любому из пп. 231–234, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

237. Способ по любому из пп. 231–236, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения дексмедетомидина.

238. Способ по п. 237, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

239. Способ по п. 237, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

240. Способ по любому из пп. 231–239, отличающийся тем, что сниженный балл PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

241. Способ по любому из пп. 231–240, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет -8 или больше и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

242. Способ по любому из пп. 219–241, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

243. Способ по любому из пп. 219–242, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему.

244. Способ по любому из пп. 219–243, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 200 нг/л до около 500 нг/л.

246. Способ по п. 244, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

247. Способ по любому из пп. 219–246, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднюю площадь под кривой $(AUC)_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

248. Способ по п. 247, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000ч*нг/л.

249. Способ по п. 247, отличающийся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

250. Способ по любому из пп. 219–249, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

251. Способ по п. 250, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около часов.

252. Способ по п. 250, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

253. Способ по любому из пп. 244–252, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

254. Способ по любому из пп. 219–253, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

255. Способ по любому из пп. 219–253, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

256. Способ лечения или облегчения симптомов отмены опиоидов, включающие введение композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, при этом возраст пациента составляет по меньше мере 18 лет и при этом период синдрома отмены составляет до 14 дней.

257. Способ по п. 256, отличающийся тем, что лечение включает сокращение периода синдрома отмены опиоидов.

258. Способ по п. 256 или по п. 257, отличающийся тем, что лечение или улучшение состояния измеряют с помощью Клинической шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов (COWS – англ. Clinical Opiate Withdrawal Scale) и/или Краткой шкалы для оценки синдрома отмены опиоидов Госсопа (SOWS-Gossop – англ.: Short Opiate Withdrawal Scale of Gossop).

259. Способ по любому из пп. 256–258, отличающийся тем, что указанную композицию вводят два раза в день.

260. Способ по любому из пп. 256–259, отличающийся тем, что указанная композиция включает диапазон доз дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли от около 30 мкг до около 200 мкг.

261. Способ по любому из пп. 256–260, отличающийся тем, что указанная композиция содержит стандартную дозу около 30 мкг, около 60 мкг, около 90 мкг, около 120 мкг или 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

262. Способ по любому из пп. 256–261, отличающийся тем, что период синдрома отмены составляет до: 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней или 3 дней.

263. Способ по любому из пп. 256–262, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, состоящей, помимо прочего, из фентанила, морфина, кодеина, героина, оксикодона, гидрокодона, альфентанилкарфентанила, трамадола, гидроморфона, бупренорфина, налоксона, налтрексона, ремифентанил буторфанола, метадона, декстропропоксифен (пропоксифен) тебаина, суфентанила или пентазоцина.

264. Способ по п. 263, отличающийся тем, что опиоид выбирают из группы, включающей фентанил.

265. Способ по любому из пп. 256–262, отличающийся тем, что опиоид вводили в течение времени, превышающего неонатальное лечение до появления синдрома отмены.

266. Способ по любому из пп. 256–265, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально, буккально, перорально, интраназально или парентерально.

267. Способ по п. 256 или по п. 266, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

268. Способ по п. 267, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме пленки.

269. Способ по любому из пп. 256–266, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

270. Способ по п. 269, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки.

271. Способ по любому из пп. 256–270, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не индуцирующее при этом клинически значимых эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

272. Способ по любому из пп. 256–271, отличающийся тем, что разовая доза композиции, содержащей около 180 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли, является эффективной в течение по меньшей мере около 24 часов.

273. Способ по любому из пп. 256–272, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

274. Способ по любому из пп. 256–273, отличающийся тем, что симптомом отмены опиоидов является ажитация.

275. Способ по любому из пп. 256–274, отличающийся тем, что указанную композицию вводят два раза в день в течение 7 дней.

276. Фармацевтическая композиция, содержащая от около 20 мкг до около 240 мкг дексмедетомидина или его фармацевтически приемлемой соли.

277. Композиция по п. 276, отличающаяся тем, что дексмедетомидин присутствует в виде гидрохлорида дексмедетомидина.

278. Композиция по п. 276 или по п. 277, отличающаяся тем, что доза дексмедетомидина составляет около 120 мкг.

279. Композиция по любому из пп. 276–278, отличающаяся тем, что доза дексмедетомидина составляет около 180 мкг.

280. Композиция по любому из пп. 276–279, отличающаяся тем, что указанную композицию составляют для сублингвального или буккального введения.

281. Композиция по п. 280, отличающаяся тем, что указанную композицию составляют для сублингвального введения в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

282. Композиция по п. 280,отличающаяся тем, что указанную композицию составляют для буккального введения в форме пленки, пластыря или таблетки.

283. Композиция по любому из пп. 276–282, отличающаяся тем, что при введении пациенту с ажитацией, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения указанной композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

284. Композиция по п. 283, отличающаяся тем, что ажитация значимо снижается в пределах от около 30 минут до около 1 часа.

285. Композиция по п. 283 или по п. 284, отличающаяся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

286. Композиция по п. 285, отличающаяся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

287. Композиция по любому из пп. 283–286, отличающаяся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

288. Композиция по п. 287, отличающаяся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

289. Композиция по любому из пп. 283–288, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

290. Композиция по п. 289, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

291. Композиция по п. 289, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

292. Композиция по любому из пп. 283–291, отличающаяся тем, что снижение балла PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

293. Композиция по любому из пп. 283–292, отличающаяся тем, что среднее изменение балла PEC составляет больше или равно -8 и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 24 часов после введения композиции.

294. Композиция по любому из пп. 283–293, отличающаяся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

295. Композиция по любому из пп. 283–294, отличающаяся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему.

296. Композиция по любому из пп. 276–295, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее значение Cmax в диапазоне от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л.

297. Композиция по п. 296, отличающаяся тем, что геометрическое среднее значение C_{max} составляет от около 200 нг/л до около 400 нг/л.

298. Композиция по п. 296, отличающаяся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 230 нг/л до около 440 нг/л.

299. Композиция по любому из пп. 276–298, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л.

300. Композиция по п. 299, отличающаяся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1400 нг*ч/л до около 4000ч*нг/л.

301. Композиция по п. 299, отличающаяся тем, что среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1800 нг*ч/л до около 3800 нг*ч/л.

302. Композиция по любому из пп. 276–301, отличающаяся тем, что при введении пациенту, страдающему шизофренией или биполярным расстройством, разовая доза обеспечивает среднее время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

303. Композиция по п. 302, отличающаяся тем, что среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около часов.

304. Композиция по п. 302, отличающаяся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

305. Композиция по любому из пп. 296–304, отличающаяся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

306. Композиция по любому из пп. 283–305, отличающаяся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

307. Композиция по любому из пп. 283–305, отличающаяся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

308. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная доза обеспечивает один или большее количество из следующих фармакокинетических параметров:

(1) среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 110 нг/л до около 400 нг/л; и/или

(2) среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 590 ч*нг/л до около 4400 ч*нг/л; и/или

(3) среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 4 часов.

309. Способ по п. 308, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

310. Способ по п. 308 или по п. 309, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

311. Способ по любому из пп. 308–310, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

312. Способ по любому из пп. 308–311, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

313. Способ по п. 312, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

314. Способ по п. 312, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

315. Способ по любому из пп. 308–314, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

316. Способ по п. 315, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

317. Способ по п. 315 или по п. 316, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

318. Способ по любому из пп. 308–317, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

319. Способ по любому из пп. 308–317, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

320. Способ по любому из пп. 308–319, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

321. Способ по п. 320, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

322. Способ по п. 320 или по п. 321, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

323. Способ по п. 322, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

324. Способ по любому из пп. 320–323, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

325. Способ по п. 324, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

326. Способ по любому из пп. 320–325, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

327. Способ по п. 326, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

328. Способ по п. 326, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

329. Способ по любому из пп. 320–328, отличающийся тем, что сниженный балл PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

330. Способ по любому из пп. 320–329, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет -8 или больше и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

331. Способ по любому из пп. 308–330, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

332. Способ по любому из пп. 308–331, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему.

333. Способ по любому из пп. 308–332, отличающийся тем, что присутствуют два или большее количество фармакокинетических параметров.

334. Способ по любому из пп. 308–333, отличающийся тем, что присутствуют все три фармакокинетических параметра.

335. Способ по любому из пп. 308–334, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 238 нг/л.

336. Способ по п. 335, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 238 нг/л.

337. Способ по любому из пп. 308–336, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 1810 нг*ч/л.

338. Способ по п. 337, отличающийся тем, что среднее значение составляет около 1810 нг*ч/л.

339. Способ по любому из пп. 308–338, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 2 часов.

340. Способ по п. 339, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

341. Способ по любому из пп. 308–340, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

342. Способ лечения ажитации, ассоциированной с шизофренией или биполярным расстройством, включающий введение пациенту-человеку композиции стандартной дозы, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанная доза обеспечивает один или большее количество из следующих фармакокинетических параметров:

(1) среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 100 нг/л до около 800 нг/л; и/или

(2) среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ находится в пределах от около 80% до около 125% от около 600 ч*нг/л до около 9500 ч*нг/л; и/или

(3) среднее значение T_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 1 часа до около 8 часов.

343. Способ по п. 342, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

344. Способ по п. 342 или по п. 343, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство I типа.

345. Способ по любому из пп. 342–344, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

346. Способ по любому из пп. 342–345, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально или буккально.

347. Способ по п. 346, отличающийся тем, что указанную композицию вводят сублингвально в форме таблетки, пленки, спрея, геля или капель.

348. Способ по п. 346, отличающийся тем, что указанную композицию вводят буккально в форме пленки, пластыря или таблетки.

349. Способ по любому из пп. 342–348, дополнительно включающий введение второй дозы через период времени в диапазоне от около 30 минут до около 12 часов.

350. Способ по п. 349, отличающийся тем, что указанная дополнительная доза составляет около 60 мкг или 90 мкг.

351. Способ по п. 349 или по п. 350, отличающийся тем, что вторую дозу вводят по истечению периода времени около 2 часов.

352. Способ по любому из пп. 342–351, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии сытости.

353. Способ по любому из пп. 342–351, отличающийся тем, что пациент находится в состоянии натощак.

354. Способ по любому из пп. 342–353, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в течение около 2 часов после введения композиции, что измеряется средним изменением балла компонента возбуждения Шкалы позитивных и негативных синдромов (PEC) относительно исходного уровня.

355. Способ по п. 354, отличающийся тем, что ажитация значимо снижается в в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

356. Способ по п. 354 или по п. 355, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥40% по сравнению с исходным уровнем.

357. Способ по п. 356, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение балла PEC на ≥60% по сравнению с исходным уровнем.

358. Способ по любому из пп. 354–357, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥30% ниже, чем при применении плацебо.

359. Способ по п. 358, отличающийся тем, что балл PEC определяется на ≥60% ниже, чем при применении плацебо.

360. Способ по любому из пп. 354–359, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -4 (т.е. снижение на 4 или более пунктов) по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

361. Способ по п. 360, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -6 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

362. Способ по п. 360, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет более чем на -8 по сравнению с исходным уровнем в течение 2 часов после введения композиции.

363. Способ по любому из пп. 354–362, отличающийся тем, что сниженный балл PEC сохраняется по меньшей мере в течение шести часов после введения композиции.

364. Способ по любому из пп. 354–363, отличающийся тем, что среднее изменение балла PEC составляет -8 или больше и сохраняется в течение от 2 часов после введения до по меньшей мере 6 часов после введения композиции.

365. Способ по любому из пп. 342–364, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого седативного эффекта.

366. Способ по любому из пп. 342–365, отличающийся тем, что субъект получает лечение, не испытывая при этом клинически значимого эффекта на сердечно-сосудистую систему.

367. Способ по любому из пп. 342–366, отличающийся тем, что присутствуют два или большее количество фармакокинетических параметров.

368. Способ по любому из пп. 342–367, отличающийся тем, что присутствуют все три фармакокинетических параметра.

369. Способ по любому из пп. 342–368, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} находится в пределах от около 80% до около 125% от около 440 нг/л.

370. Способ по п. 369, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} составляет около 440 нг/л

371. Способ по любому из пп. 342–370, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение $AUC_{0\text{-}inf}$ в диапазоне от около 80% до около 125% от около 3800 нг*ч/л.

372. Способ по п. 371, отличающийся тем, что среднее значение составляет около 3800 нг*ч/л.

373. Способ по любому из пп. 342–372, отличающийся тем, что введение разовой дозы обеспечивает среднее значение T_{max} в диапазоне от около 80% до около 125% от около 2 часов.

374. Способ по п. 373, отличающийся тем, что среднее значение T_{max} составляет около 2 часов.

375. Способ по любому из пп. 342–374, отличающийся тем, что фармакокинетические параметры являются нестационарными.

376. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что ажитация снижается до 1 (очень сильное улучшение) или 2 (сильное улучшение) в течение 2

часов после введения композиции, по результатам измерения по шкале Общего клинического впечатления об улучшении.

377. Способ по п. 376, отличающийся тем, что ажитация снижается в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

378. Способ по п. 377, отличающийся тем, что ажитация снижается в течение периода времени около 30 минут.

379. Способ по любому из пп. 376–378, отличающийся тем, что ажитация снижается до 1 (очень сильное улучшение).

380. Способ по любому из пп. 376–379, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

381. Способ по любому из пп. 376–380, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

382. Способ по любому из пп. 376–381, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

383. Способ по любому из пп. 376–382, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

384. Способ по любому из пп. 376–383, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

385. Способ по любому из пп. 376–383, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

386. Способ по любому из пп. 376–385, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

387. Способ по любому из пп. 376–386, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

388. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что ажитация снижается до 3 (легкая ажитация) или 4 (нормальное поведение) в течение 2 часов

после введения композиции, что измеряется по шкале оценки ажитации и спокойствия (ACES – англ.: Agitation-Calmness Evaluation Scale).

389. Способ по п. 388, отличающийся тем, что ажитация снижается в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

390. Способ по п. 388 или по п. 389, отличающийся тем, что ажитация снижается до 4 (нормальное поведение).

391. Способ по любому из пп. 388–390, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

392. Способ по любому из пп. 388–391, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

393. Способ по любому из пп. 388–392, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

394. Способ по любому из пп. 388–393, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

395. Способ по любому из пп. 388–394, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

396. Способ по любому из пп. 388–394, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

397. Способ по любому из пп. 388–396, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

398. Способ по любому из пп. 388–397, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

399. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на ≥ 40 по шкале PEC.

400. Способ по п. 399, отличающийся тем, что ажитация снижается в течение периода времени от около 30 минут до около 1 часа.

401. Способ по п. 399 или по п. 400, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на ≥ 60.

402. Способ по любому из пп. 399–401, отличающийся тем, что у пациента наблюдается снижение ажитации на ≥ 80.

403. Способ по любому из пп. 399–402, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 2 часов.

404. Способ по любому из пп. 399–403, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 4 часов.

405. Способ по любому из пп. 399–404, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 6 часов.

406. Способ по любому из пп. 399–405, отличающийся тем, что снижение ажитации сохраняется в течение более чем около 8 часов.

407. Способ по любому из пп. 399–406, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 120 мкг дексмедетомидина.

408. Способ по любому из пп. 399–406, отличающийся тем, что указанная композиция содержит 180 мкг дексмедетомидина.

409. Способ по любому из пп. 399–408, отличающийся тем, что пациент имеет шизофрению.

410. Способ по любому из пп. 399–409, отличающийся тем, что пациент имеет биполярное расстройство.

411. Способ достижения снижения балла PEC при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом снижение балла PEC составляет от около -8 до около -10, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

412. Способ по п. 411, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

413. Способ по п. 411 или по п. 412, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

414. Способ по п. 411 или по п. 412, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

415. Способ по любому из пп. 411–414, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 4 часов.

416. Способ по п. 415, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 6 часов.

417. Способ по любому из пп. 411–416, отличающийся тем, что снижение балла по шкале PEC составляет около -10.

418. Способ достижения улучшения балла ACES при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла ACES составляет от около 3 до около 4, и при этом указанный продолжительный период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

419. Способ по п. 418, отличающийся тем, что указанная композиция содержит гидрохлорид дексмедетомидина.

420. Способ по п. 418 или по п. 419, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

421. Способ по п. 418 или по п. 419, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

422. Способ по любому из пп. 418–421, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 4 часов.

423. Способ по п. 422, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 6 часов.

424. Способ по любому из пп. 418–423, отличающийся тем, что балл по шкале ACES составляет около 4.

425. Способ достижения улучшения балла CGI-I при ажитации в течение продолжительного периода времени у субъекта с биполярным расстройством или шизофренией, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от около 120 мкг до около 180 мкг, при этом улучшения балла CGI-I составляет от около 1 (очень сильное улучшение) до около 2 (сильное улучшение), и при этом указанный устойчивый период составляет от около 2 часов до около 6 часов.

426. Способ по п. 425, отличающийся тем, что указанная композиция содержит дексмедетомидина гидрохлорид.

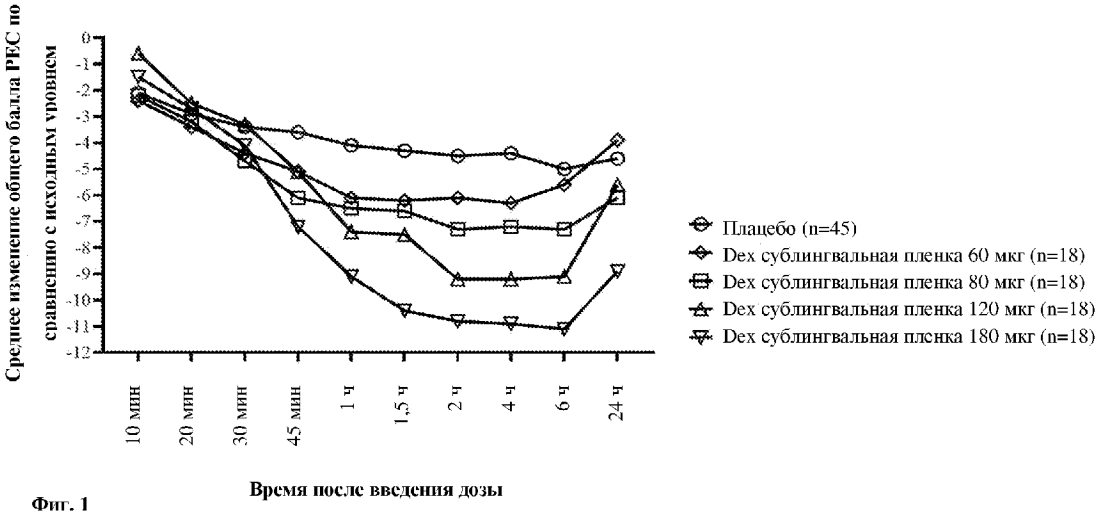
427. Способ по п. 425 или по п. 426, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 120 мкг.

428. Способ по п. 425 или по п. 426, отличающийся тем, что дексмедетомидин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 180 мкг.

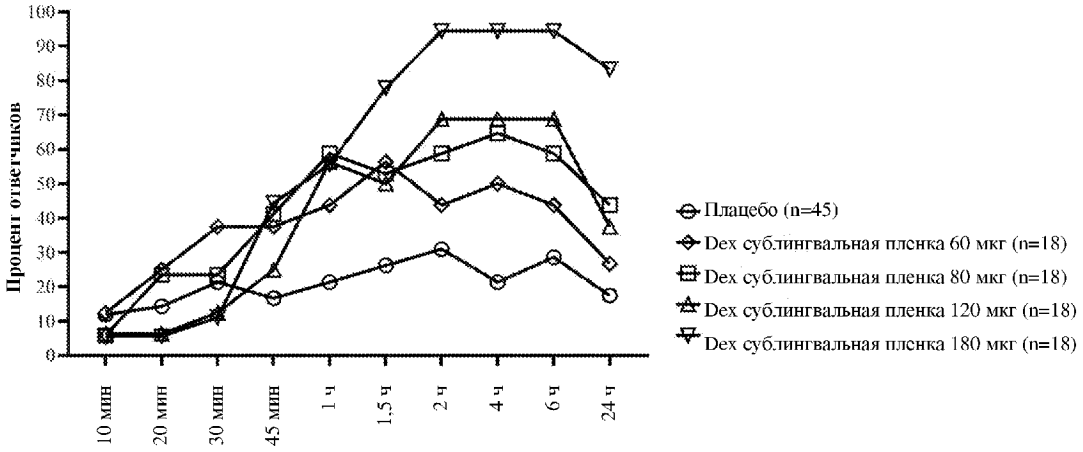
429. Способ по любому из пп. 425–428, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 4 часов.

430. Способ по п. 425, отличающийся тем, что продолжительный период составляет около 6 часов.

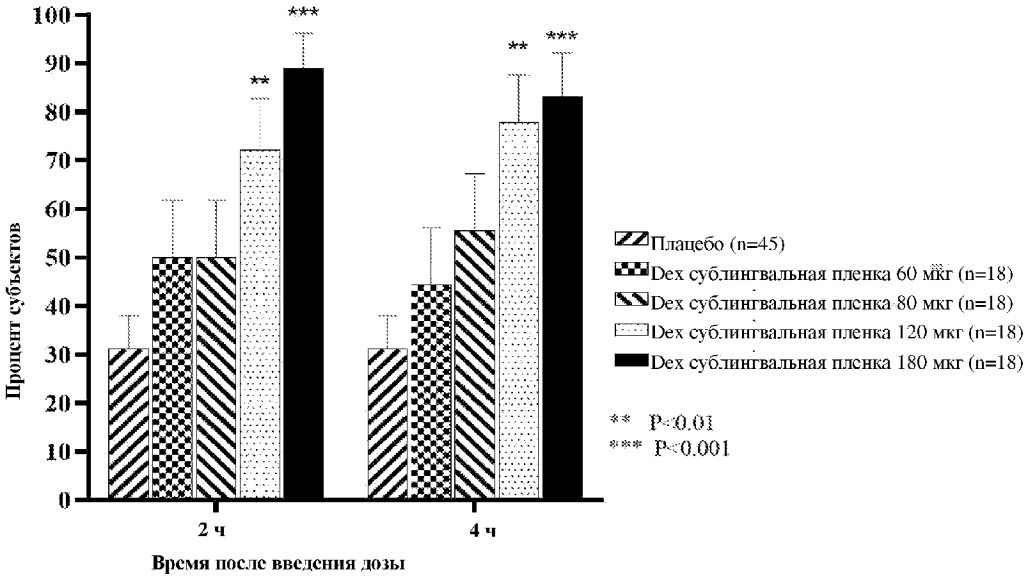
431. Способ по любому из пп. 425–430, отличающийся тем, что балл по шкале CGI-I составляет около 1.


Среднее изменение общего балла РЕС по сравнению с исходным уровнем
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
-8
-9
-10
-11
-12
10 мин
20 мин
30 мин
45 мин
1 ч
1,5 ч
2 ч
4 ч
6 ч
24 ч
Время после введения дозы
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

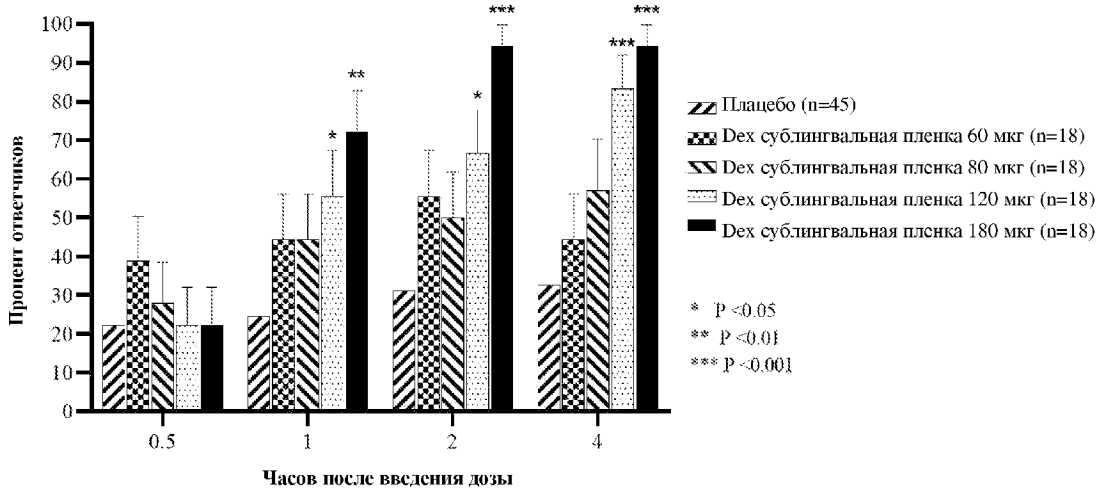
Фиг. 1


Процент ответчиков
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10 мин
20 мин
30 мин
45 мин
1 ч
1,5 ч
2 ч
4 ч
6 ч
24 ч
Время после введения дозы
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

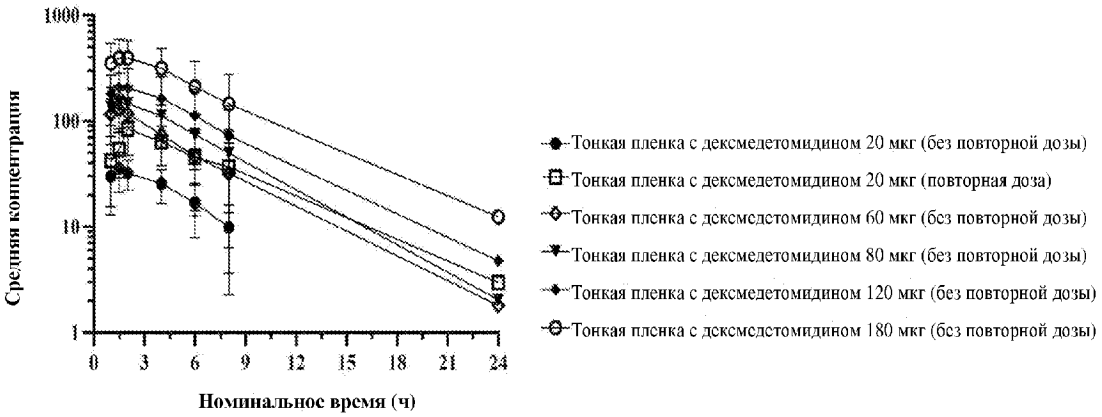
Фиг. 2


Процент субъектов
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
**
***
**
***
2 ч
4 ч
Время после введения дозы
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)
** P<0.01
*** P<0.001

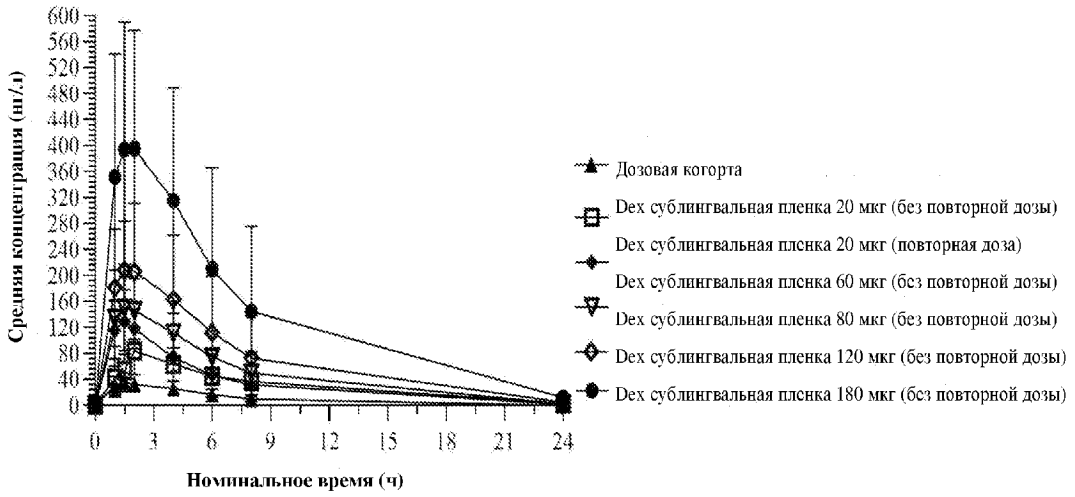
Фиг. 3


Процент ответчиков
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
**
*
***
***
0.5
1
2
4
Часов после введения дозы
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)
* P <0.05
** P <0.01
*** P <0.001

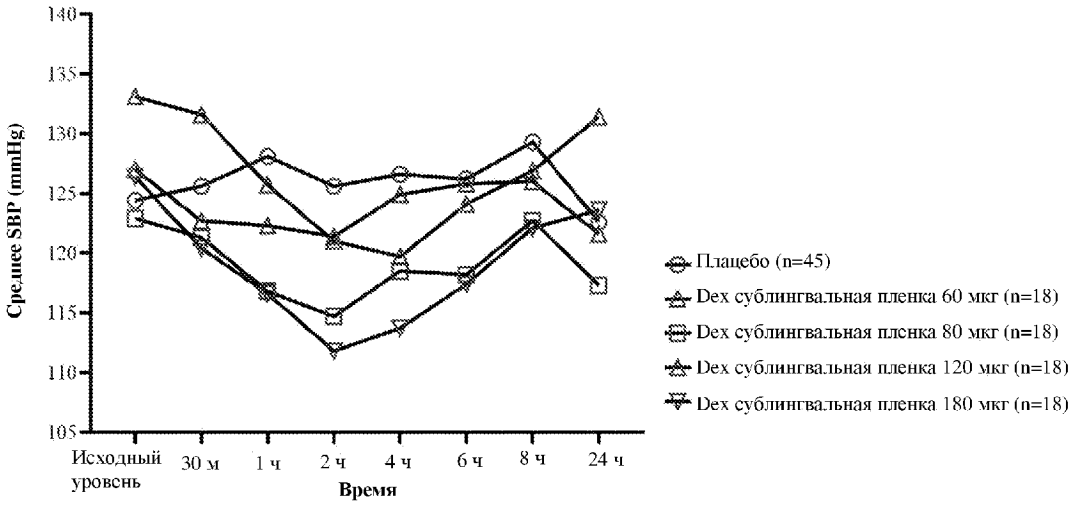
Фиг. 4


Средняя концентрация
1000
100
10
1
0 3 6 9 12 15 18 21 24
Номинальное время (ч)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 20 мкг (без повторной дозы)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 20 мкг (повторная доза)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 60 мкг (без повторной дозы)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 80 мкг (без повторной дозы)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 120 мкг (без повторной дозы)
Тонкая пленка с дексмедетомидином 180 мкг (без повторной дозы)

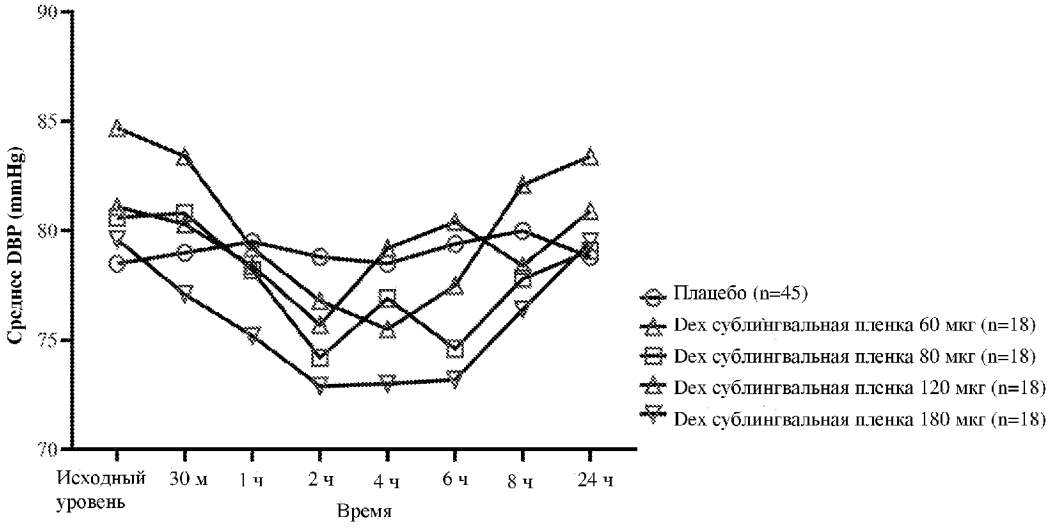
Фиг. 5A


Средняя концентрация (нг/л)
600
560
520
480
440
400
360
320
280
240
200
160
120
80
40
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24
Номинальное время (ч)
Дозовая когорта
Dex сублингвальная пленка 20 мкг (без повторной дозы)
Dex сублингвальная пленка 20 мкг (повторная доза)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (без повторной дозы)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (без повторной дозы)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (без повторной дозы)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (без повторной дозы)

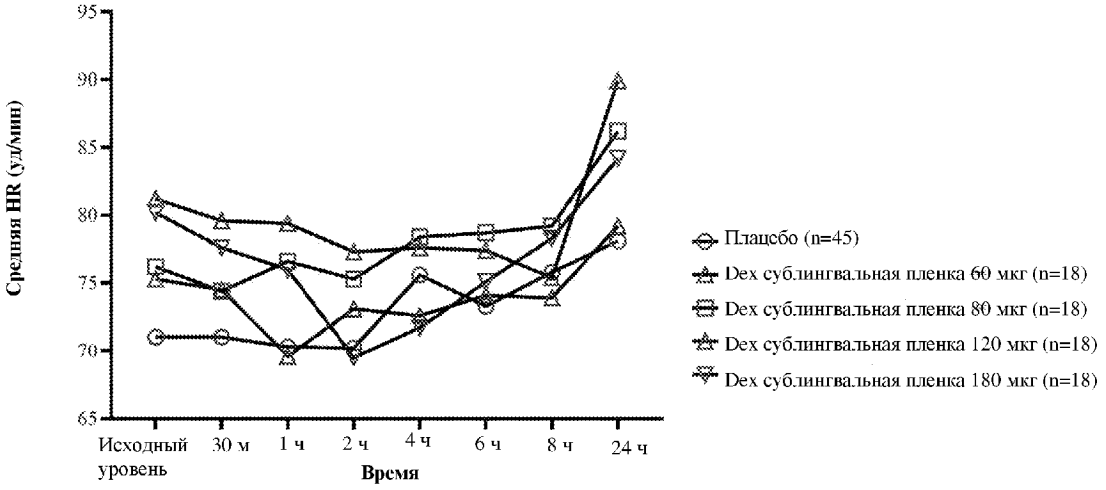
Фиг. 5B


Среднее SBP (mmHg)
140
135
130
125
120
115
110
105
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

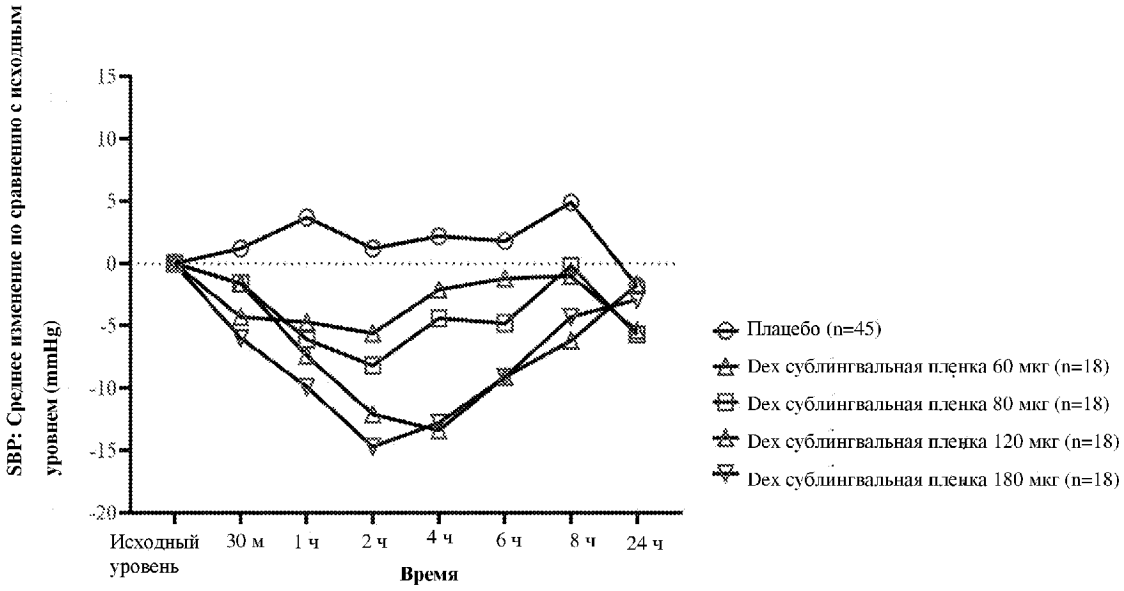
Фиг. 6A


Среднее DBP (mmHg)
90
85
80
75
70
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

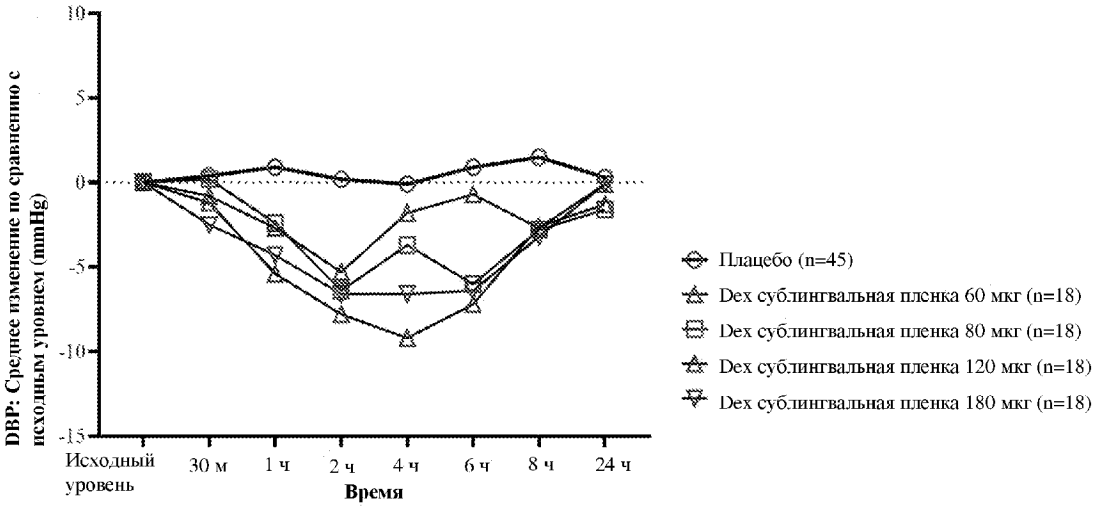
Фиг. 6B


Средняя HR (уд/мин)
95
90
85
80
75
70
65
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

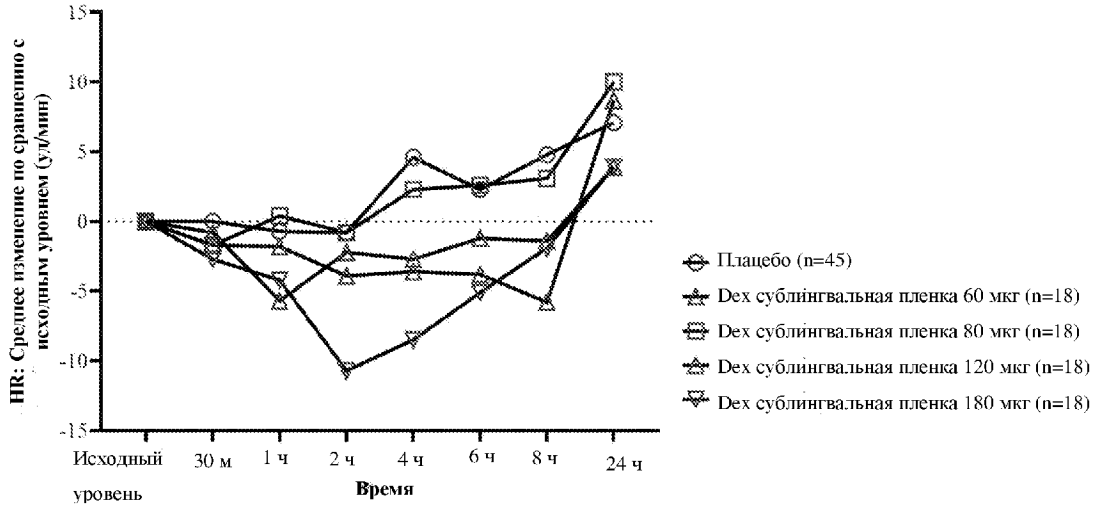
Фиг. 6C


SBP: Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (mmHg)
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

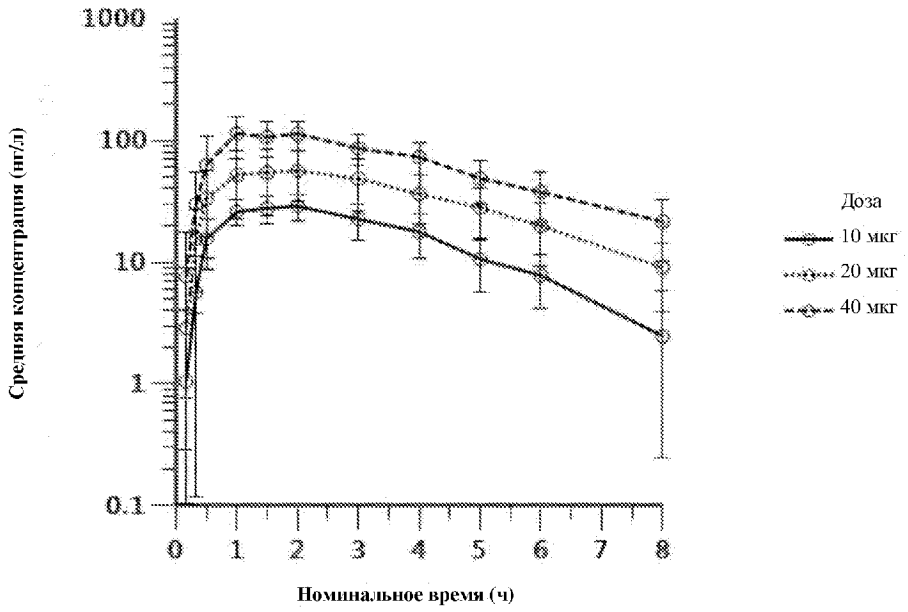
Фиг. 7A


DBP: Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (mmHg)
10
5
0
-5
-10
-15
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

Фиг. 7B

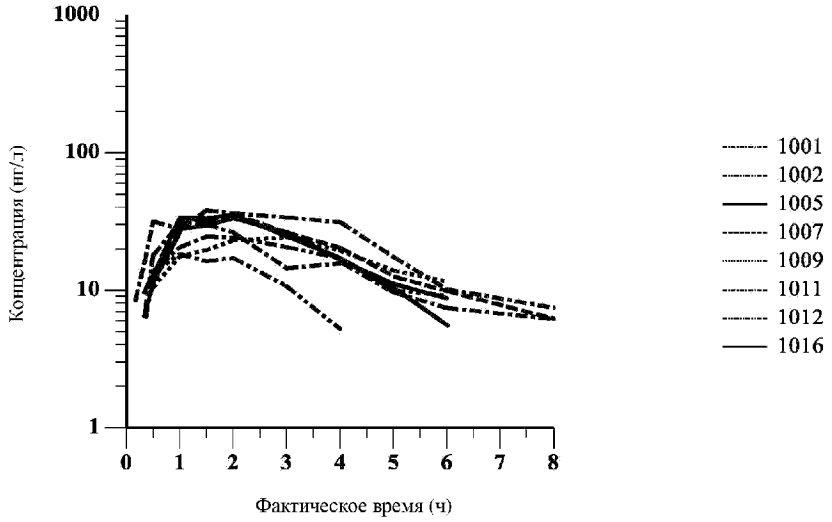

HR: Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем (уд/мин)
15
10
5
0
-5
-10
-15
Исходный уровень
30 м
1 ч
2 ч
4 ч
6 ч
8 ч
24 ч
Время
Плацебо (n=45)
Dex сублингвальная пленка 60 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 80 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 120 мкг (n=18)
Dex сублингвальная пленка 180 мкг (n=18)

Фиг. 7C


1000
100
10
1
0.1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Средняя концентрация (нг/л)
Номинальное время (ч)
Доза
10 мкг
20 мкг
40 мкг

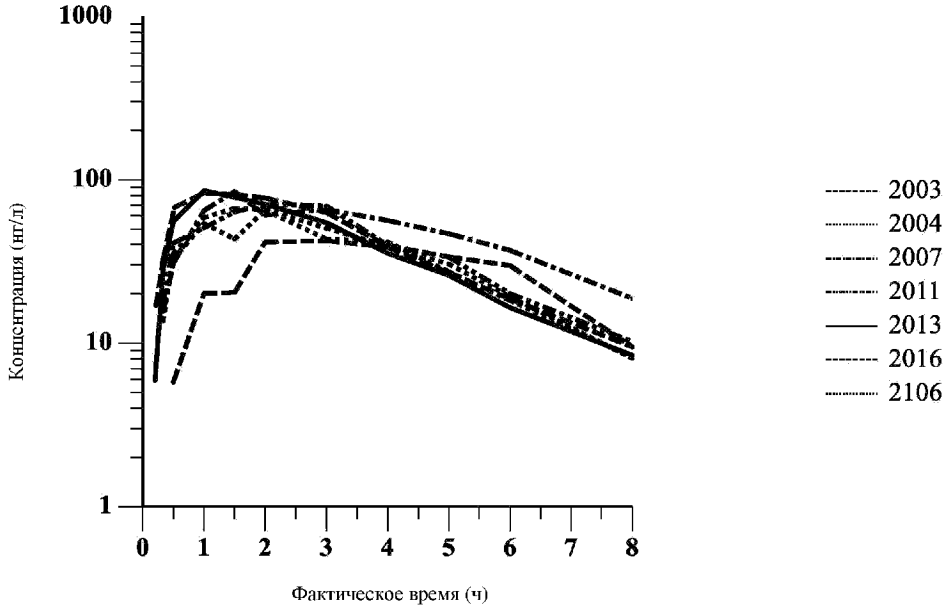
Фиг. 8

Доза = 10 мкг



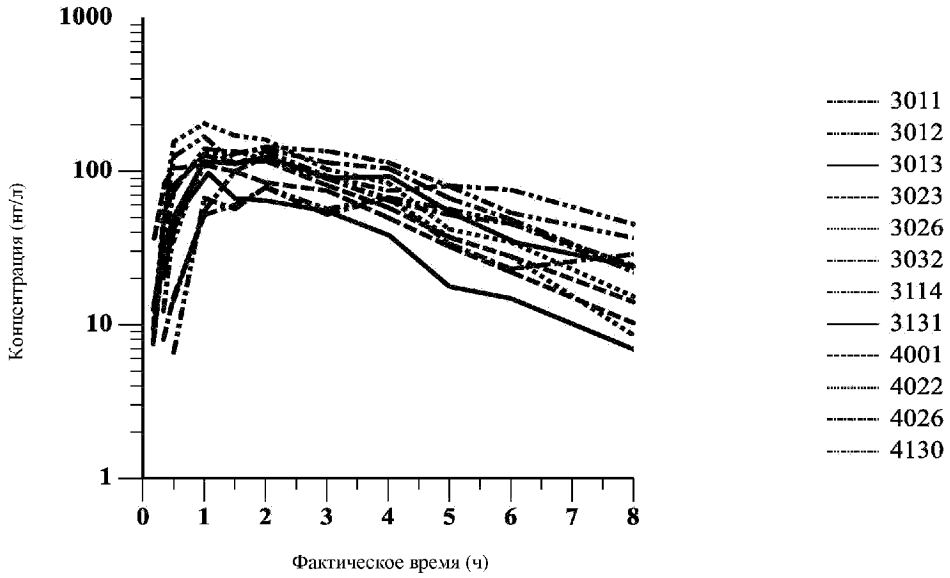
Фиг. 9А

Доза = 20 мкг

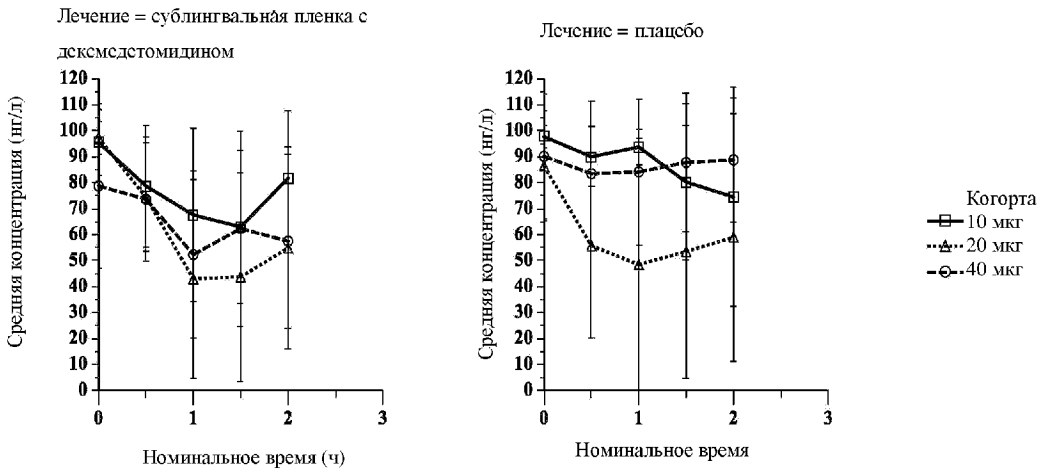


Фиг. 9B

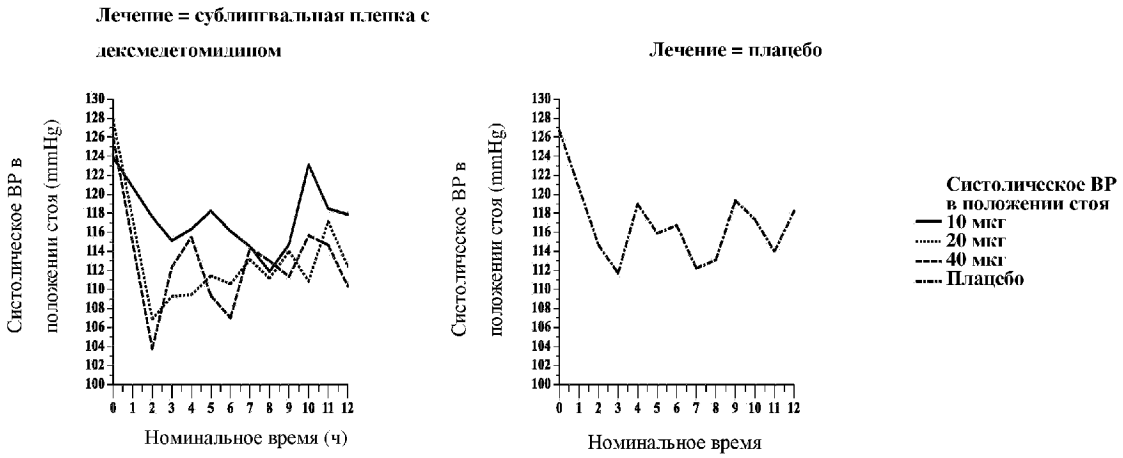
Доза = 40 мкг



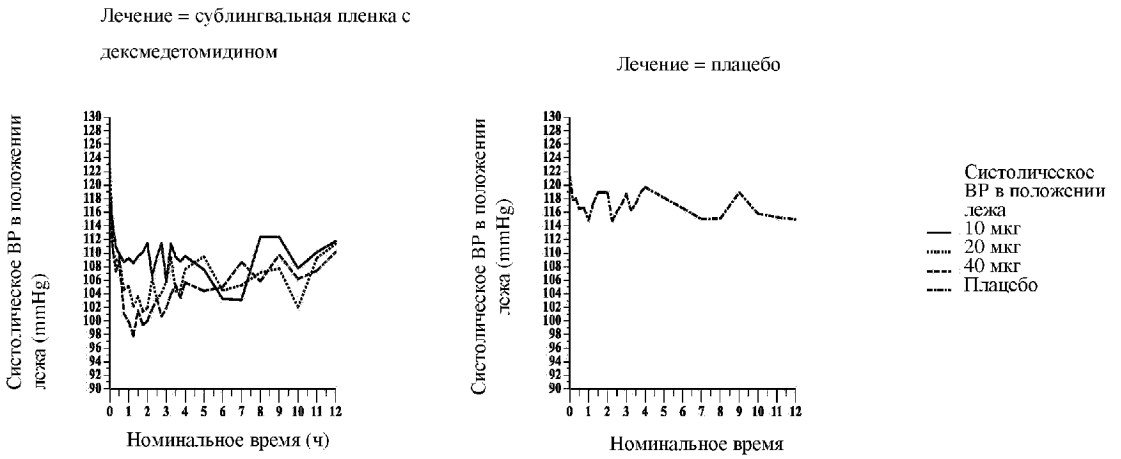
Фиг. 9С


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Средняя концентрация (нг/л)
Номинальное время (ч)
Номинальное время
Когорта
10 мкг
20 мкг
40 мкг

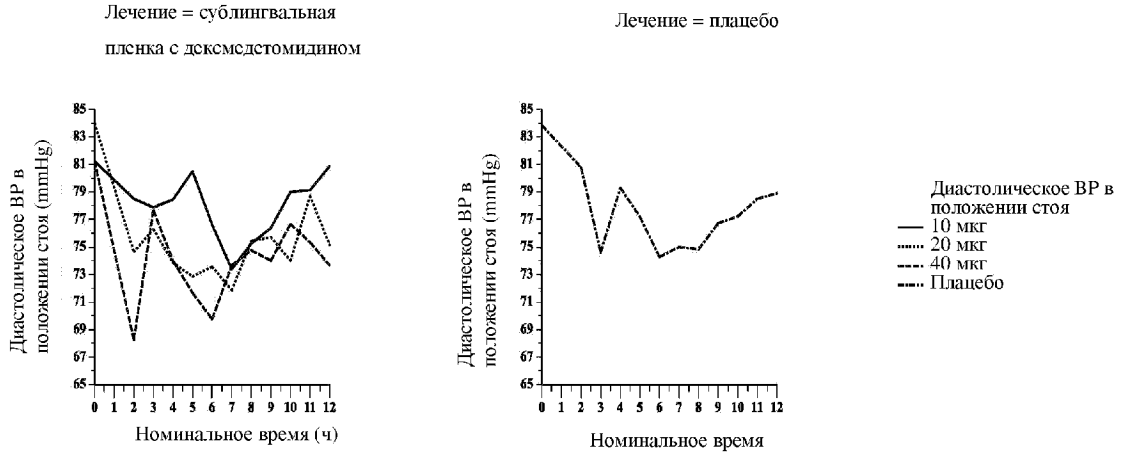
Фиг. 10


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Систолическое BP в положении стоя (mmHg)
Номинальное время (ч)
Номинальное время
Систолическое BP в положении стоя
10 мкг
20 мкг
40 мкг
Плацебо

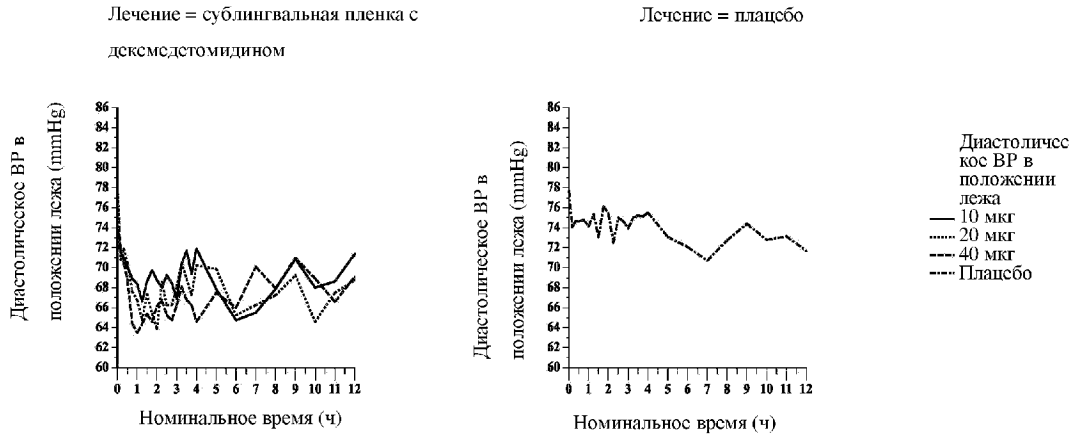
Фиг. 11


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Систолическое BP в положении лежа (mmHg)
Номинальное время (ч)
Номинальное время
Систолическое BP в положении лежа
10 мкг
20 мкг
40 мкг
Плацебо

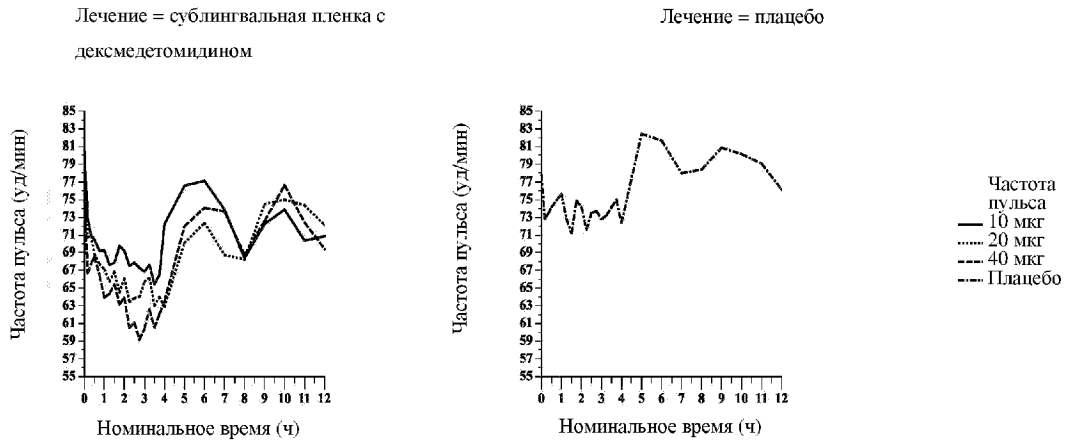
Фиг. 12


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Диастолическое BP в положении стоя (mmHg)
Номинальное время (ч)
Номинальное время
Диастолическое BP в положении стоя
10 мкг
20 мкг
40 мкг
Плацебо

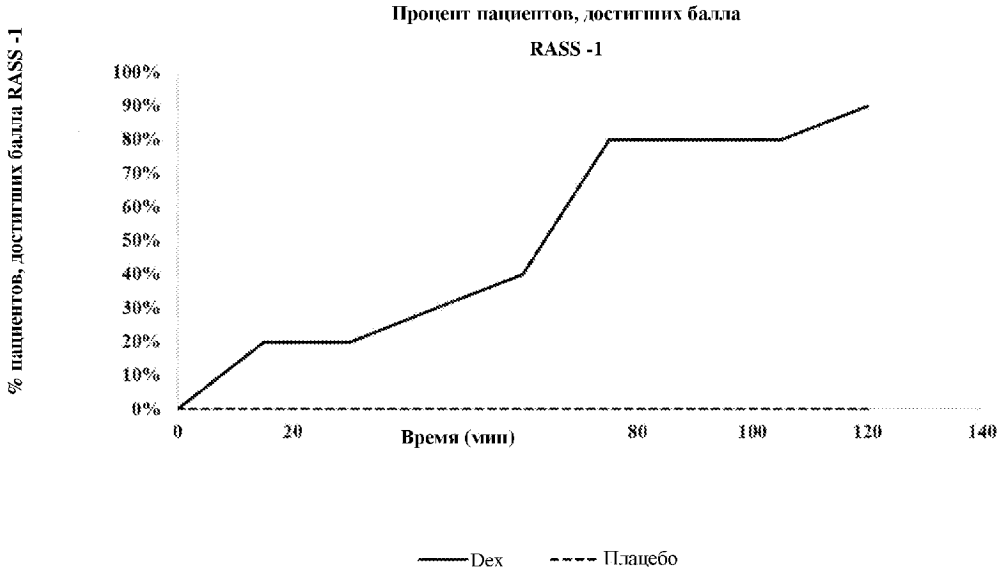
Фиг. 13


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Диастолическое BP в положении лежа (mmHg)
Номинальное время (ч)
Диастолическое BP в положении лежа
10 мкг
20 мкг
40 мкг
Плацебо

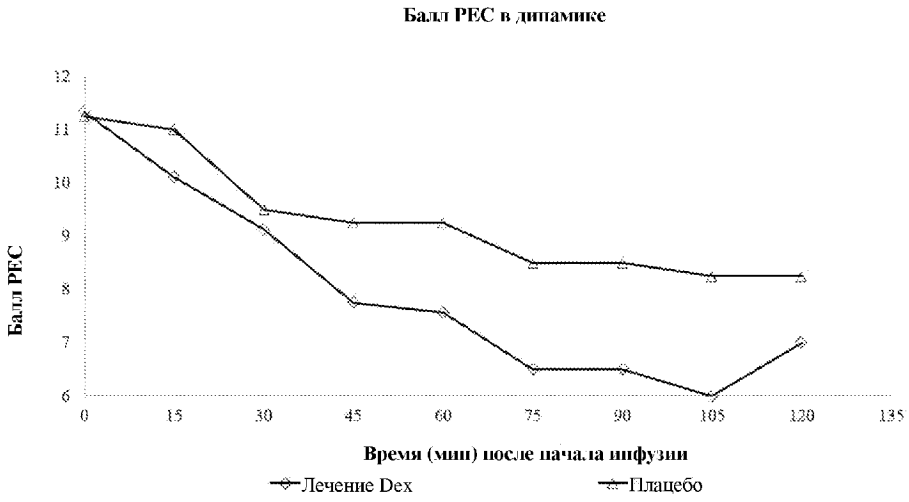
Фиг. 14


Лечение = сублингвальная пленка с дексмедетомидином
Лечение = плацебо
Частота пульса (уд/мин)
Номинальное время (ч)
Частота пульса
10 мкг
20 мкг
40 мкг
Плацебо

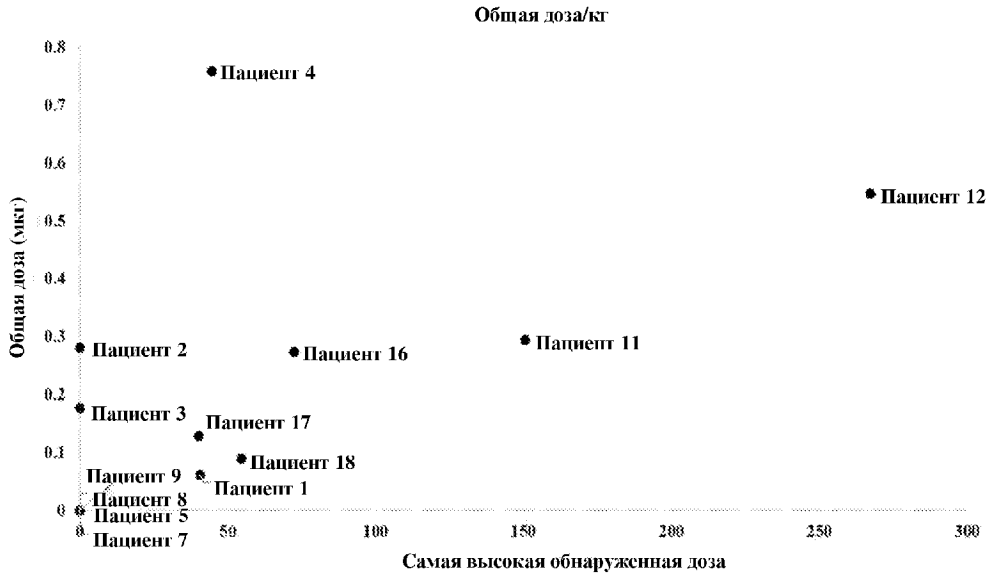
Фиг. 15


Процент пациентов, достигших балла
RASS -1
% пациентов, достигших балла RASS -1
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
20
Время (мин)
80
100
120
140
Dex
Плацебо

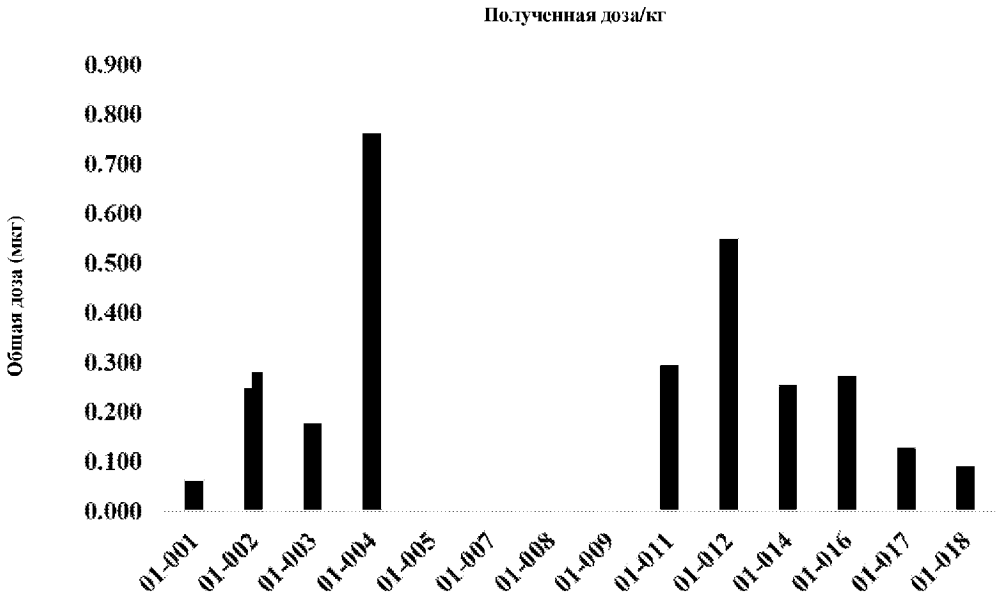
Фиг. 16


Балл PEC в динамике
Балл PEC
12
11
10
9
8
7
6
0
15
30
45
60
75
90
105
120
135
Время (мин) после начала инфузии
Лечение Dex
Плацебо

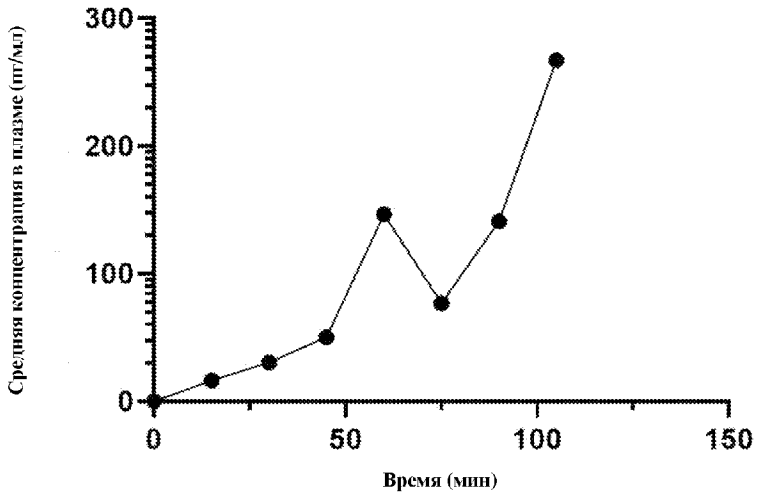
Фиг. 17


Общая доза/кг
Общая доза (мкг)
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
Пациент 4
Пациент 12
Пациент 2
Пациент 16
Пациент 11
Пациент 3
Пациент 17
Пациент 18
Пациент 9
Пациент 1
Пациент 8
Пациент 5
Пациент 7
0
50
100
150
200
250
300
Самая высокая обнаруженная доза

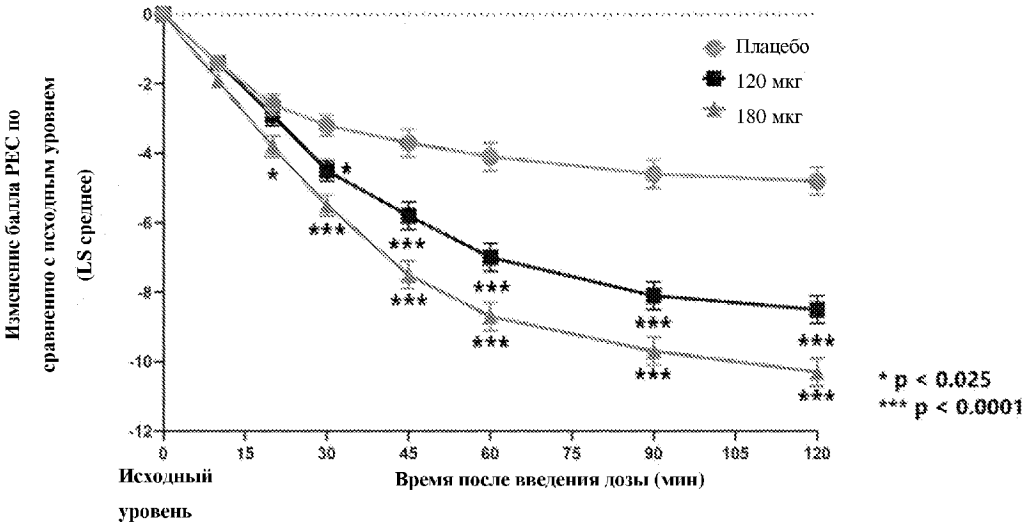
Фиг. 18


Полученная доза/кг
Общая доза (мкг)
0.900
0.800
0.700
0.600
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
01-001
01-002
01-003
01-004
01-005
01-007
01-008
01-009
01-011
01-012
01-014
01-016
01-017
01-018

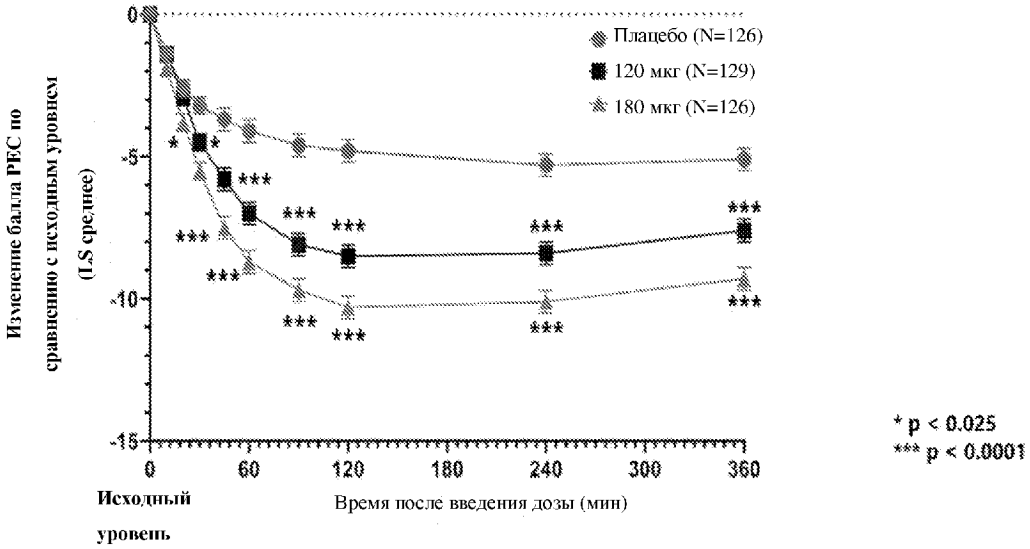
Фиг. 19


Средняя концентрация в плазме (пг/мл)
300
200
100
0
0
50
100
150
Время (мин)

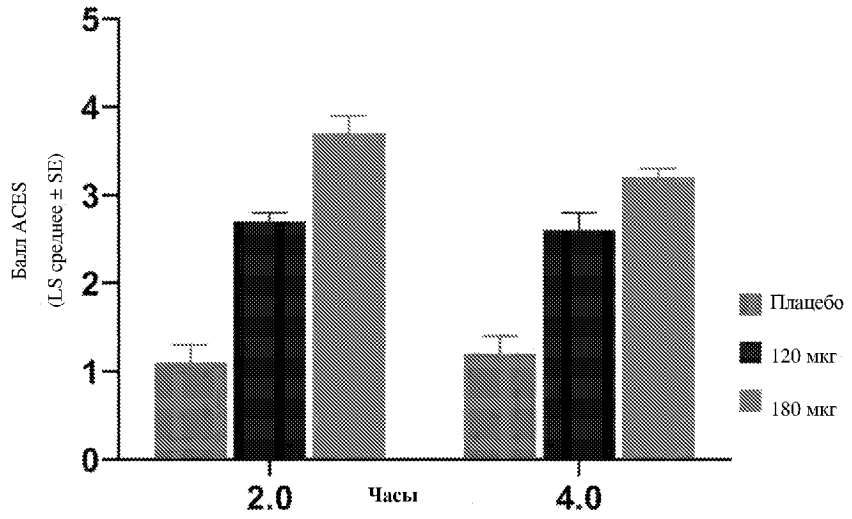
Фиг. 20



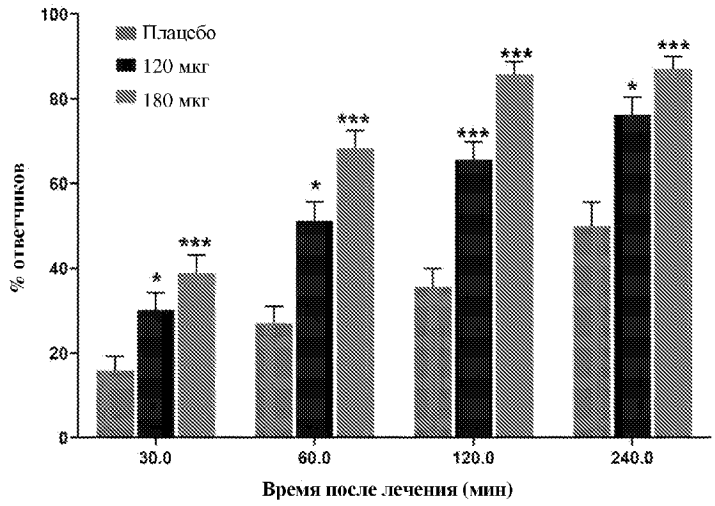
Фиг. 21A



Фиг. 21B

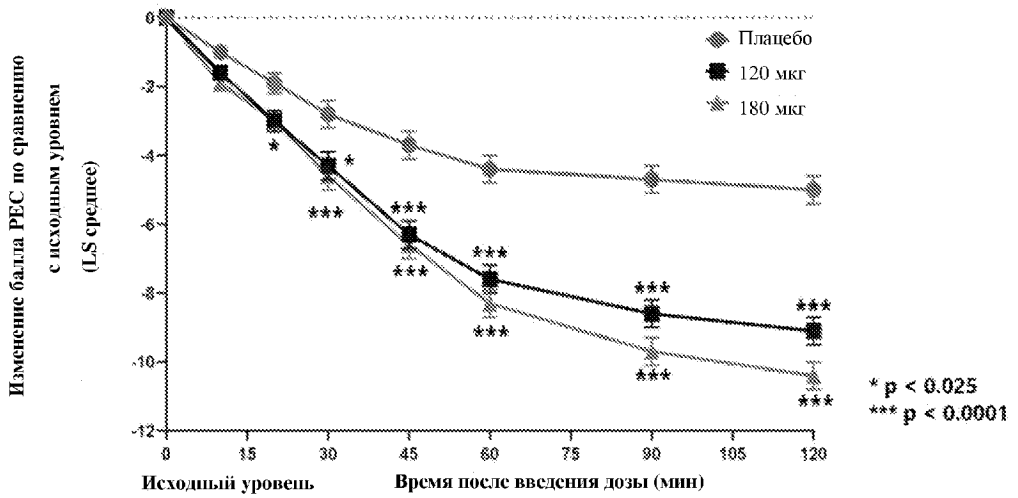


Фиг. 22

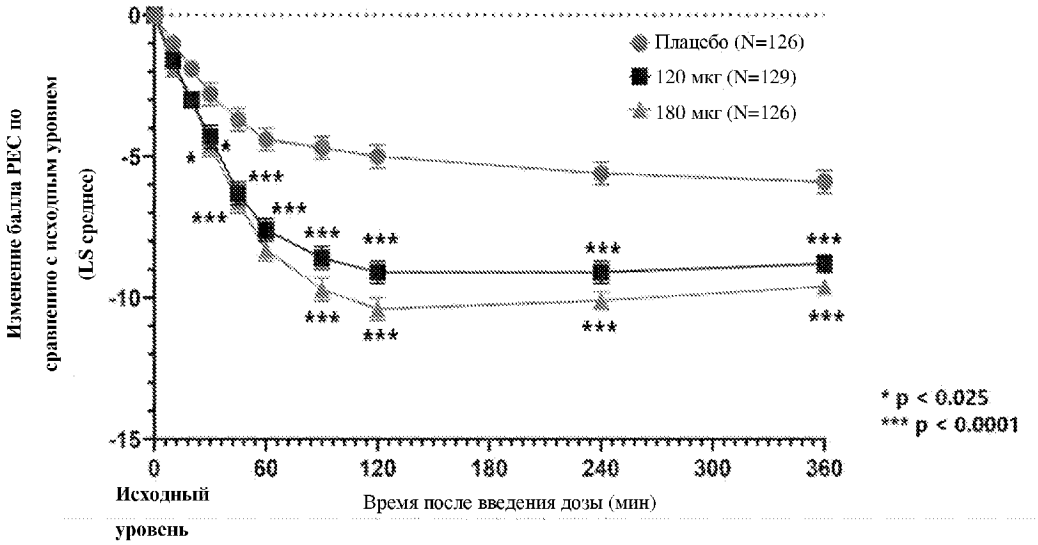


* p < 0.0075
*** p < 0.0001
» 4 ч было последним моментом времени для оценки по шкале CGI-I

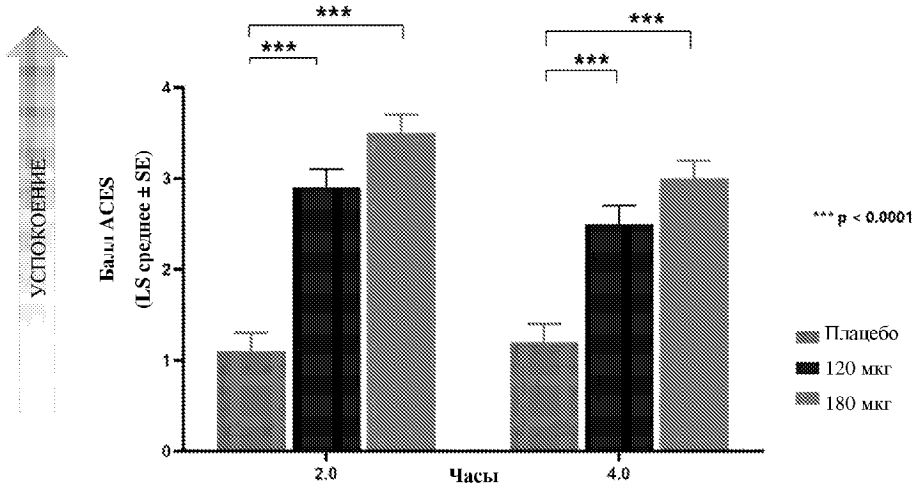
Фиг. 23



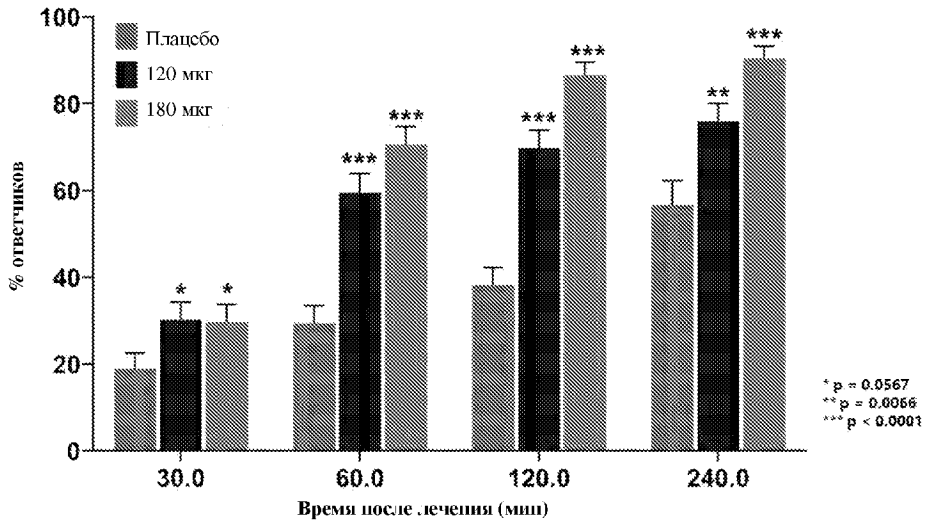
Фиг. 24A



Фиг. 24B


УСПОКОЕНИЕ
Балл ACES
(LS среднее ± SE)
0
1
2
3
4
***
***
***
***
2.0
4.0
Часы
*** p < 0.0001
Плацебо
120 мкг
180 мкг

Фиг. 25


% ответчиков
0
20
40
60
80
100
Плацебо
120 мкг
180 мкг
*
*
***
***
***
***
**
***
30.0
60.0
120.0
240.0
Время после лечения (мин)
* p = 0.0567
** p = 0.0066
*** p < 0.0001

Фиг. 26