

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 980 126**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2017 PCT/US2017/069030**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018 WO18126182**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2017 E 17885750 (4)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3562486**

---

(54) Título: **Uso de dexmedetomidina para el tratamiento de la agitación**

(30) Prioridad:

**31.12.2016 US 201662441164 P  
15.03.2017 US 201762471393 P  
08.08.2017 US 201762542323 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2024**

(73) Titular/es:

**BIOXCEL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
555 Long Wharf Drive, 5th Floor  
New Haven, CT 06511, US**

(72) Inventor/es:

**NANDABALAN, KRISHNAN;  
YOCCA, FRANK y  
SHARMA, SAMEER**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 980 126 T3

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Uso de dexmedetomidina para el tratamiento de la agitación

**5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención divulga un agonista alfa-2 adrenérgico, más particularmente dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto, que comprende la administración sublingual de una cantidad efectiva del agonista alfa-2 adrenérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención divulga además una composición sublingual para uso en el tratamiento de la agitación que comprende una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

**15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La agitación es un término genérico que se puede referir a una serie de alteraciones o trastornos del comportamiento que incluye agresión, combatividad, hiperactividad y desinhibición. La agitación es una constelación inespecífica de comportamientos no relacionados relativamente que se pueden observar en diversas afecciones clínicas, presentando generalmente un curso fluctuante. La agitación puede ser causada por diversas afecciones médicas e interacciones con fármacos o por cualquier circunstancia que empeore la capacidad de pensamiento de la persona. Múltiples anomalías patofisiológicas están mediadas por desregulaciones de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y GABAérgico. La agitación se caracteriza por hiperactividad no productiva, difusa y excesiva tanto motora (acatasia) como cognitiva, y va acompañada de una tensión interna desagradable. La clave de la seguridad es intervenir temprano para evitar que la agitación se convierta en agresión y violencia.

La agitación puede estar asociada a trastornos neurodegenerativos. Una de las manifestaciones importantes del proceso neurodegenerativo progresivo a largo plazo se conoce clínicamente como demencia. Las demencias incluyen la demencia por enfermedad de Alzheimer (AD), la demencia frontotemporal (FTD), la demencia vascular, la enfermedad de cuerpos de Lewy (LBD) y la demencia de Down. La demencia en adultos destruye gradualmente la memoria y la capacidad de una persona para aprender, razonar, emitir juicios, comunicarse y realizar actividades diarias. En fases posteriores, los pacientes pueden experimentar cambios en la personalidad y el comportamiento, como ansiedad, sospecha, agitación y agresión.

Sebastiaan Engelborghs et al., en Neurochemistry International 2007 Nov, 52(6): 1052-60, divulgaron que, en demencia frontotemporal, el aumento de la actividad de neurotransmisión dopaminérgica y la alteración de la modulación serotoninérgica de la neurotransmisión dopaminérgica se asocian a un comportamiento agitado y agresivo respectivamente. Pia Jul et al., en Journal of Alzheimer's disease 2015 Sep, 49(3):783-95, divulgaron que los ratones rTg4510 exhibían hiperactividad dependiente de P301L-tau y los fenotipos similares a la agitación de estos ratones pueden formar una correlación con algunos de los trastornos del comportamiento observados en la enfermedad de Alzheimer avanzada (AD) y la demencia frontotemporal (FTD). Nathan Hermann et. al., in Journal of Neuropsychiatry 2004 Aug, 16(3): 261-276, divulgaron que un aumento compensatorio de la actividad dentro del sistema nodradrenérgico puede contribuir a los síntomas de comportamiento y psicológicos de agitación y agresión de la enfermedad de Alzheimer.

La agitación también puede estar asociada a afecciones neuropsiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la manía, la depresión, el delirio, etc. o la agitación puede estar asociada a la abstinencia por abuso de alcohol y sustancias. La agitación aguda, representada por un estado de inquietud motora y la tensión mental que la acompaña, es un problema médico grave que puede estar presente en algunos trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia y manía bipolar, y puede escalar rápidamente a un comportamiento agresivo. La agitación aguda se caracteriza por signos que incluyen caminar de un lado a otro, retorcerse las manos, apretar los puños, hablar apresurada, gritar y amenazar a las personas con agitación intensificada.

Hasta la fecha no existe un único medicamento considerado "el estándar de atención" para tratar la agitación en pacientes con demencia o esquizofrenia. Generalmente, se utilizan con mayor frecuencia tres clases de medicamentos dependiendo de la gravedad de la agitación, concretamente antipsicóticos de primera generación, antipsicóticos de segunda generación y benzodiazepinas, administrados por vía oral, intramuscular o intravenosa. La inyección intramuscular de antipsicóticos típicos y benzodiazepinas, administrados por separado o en combinación, ha sido un tratamiento de elección para la agitación durante las últimas décadas. El paradigma de tratamiento preferido para agitación aguda es el uso de fármacos antipsicóticos atípicos administrados con o sin benzodiazepinas suplementarias.

Más específicamente, a los pacientes con agitación se recetan betabloqueantes como propanolol y pindolol, medicamentos para la ansiedad como buspirona, benzodiazepinas como lorazepam, anticonvulsivos como valproato y lamotrigina, antipsicóticos como haloperidol, droperidol, ziprasidona y otros agentes bloqueadores de dopamina de alta potencia y antipsicóticos atípicos como olanzapina. Sin embargo, buspirona, valproato, haloperidol, droperidol y ziprasidona tienen posibles efectos adversos y la dosis óptima y la eficacia a largo plazo en el tratamiento de la

agitación crónica en la demencia son muy limitadas. Lorazepam es efectivo únicamente para el tratamiento de la agitación en pacientes cuando se utiliza previamente a procedimientos médicos. La loxapina (un antipsicótico) está aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes agitados a través de inhalación, pero se asocia a una advertencia de recuadro negro para el broncoespasmo y el aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia (etiqueta de la FDA, Loxapine o Adasuve®). La olanzapina, la ziprasidona o su combinación con haloperidol se asocia también a la prolongación del intervalo QT y los efectos secundarios extrapiramidales se deben vigilar muy cuidadosamente en hospitales. Los informes de eventos adversos (incluyendo ocho fallecimientos) asociados a la olanzapina intramuscular subrayan la necesidad de seguir pautas estrictas de prescripción y evitar el uso simultáneo con otros depresores del CNS.

Las pautas de consenso de expertos para el tratamiento de emergencias de comportamiento citan la velocidad de aparición como uno de los factores más importantes para la elección de un fármaco y su vía de administración. Sin embargo, los medicamentos antipsicóticos pueden tardar de días a semanas antes de tener un efecto antipsicótico sólido. No obstante, generalmente tienen un efecto calmante en pacientes agitados en cuestión de minutos. Por ejemplo, las benzodiazepinas o los sedantes de acción rápida calman rápidamente a un paciente agitado, pero el tratamiento continuo con estos fármacos conduce a la tolerancia.

Por lo tanto, el tratamiento de la agitación en pacientes con afecciones neuropsiquiátricas (como esquizofrenia o manía bipolar) y enfermedades neurodegenerativas sigue siendo limitado debido a la posibilidad de efectos secundarios significativos asociados a los fármacos utilizados actualmente, su vía de administración (intravenosa/intramuscular) y la consiguiente necesidad de instalaciones hospitalarias para la administración de estos fármacos. En una situación ideal, un fármaco antiagitación para pacientes esquizofrénicos o con demencia debería tener un inicio rápido de calmante sin sedación, ser bien tolerado y fácil de administrar con un elevado margen de seguridad.

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos se han utilizado terapéuticamente para una serie de afecciones, incluyendo hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, espasticidad, glaucoma, diarrea, y para la supresión de síntomas de abstinencia de opiáceos. Algunos ejemplos de agonistas alfa-2 adrenérgicos son clonidina, guanfacina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, xilazina, tizanidina, medetomidina, dexmedetomidina, metildopa, metilnorepinefrina, fadolmidina, yodoclomidina, apraclonidina, detomidina, lofexidina, amitraz, mivazerol, azepexol, talipexol, rilmenidina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, talipexol, romifidina, propilhexedrina, norfenefrina, octopamina, moxonidina, lidamidina, tolomidina, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-aminometil-ciclohex-3-enilmetil)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona y 4-(3-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona. Los inventores de la presente invención han encontrado inesperadamente que la administración sublingual de un agonista alfa-2 adrenérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una intervención particularmente efectiva y segura para el tratamiento de la agitación.

El (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)ethyl]-3H-imidazol (dexmedetomidina) está disponible comercialmente como una formulación inyectable para la sedación de pacientes inicialmente intubados y ventilados mecánicamente durante el tratamiento en un unidad de cuidados intensivos y para pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y de otro tipo.

Se ha informado de que la dexmedetomidina tiene efectos antiagitantes cuando se administra por vía intravenosa o bucal durante procedimientos quirúrgicos y en unidades de cuidados intensivos (ICU). Por ejemplo, Ibacache et. al., en Anesthesia & Analgesia 2004 Jan;98(1):60-3, divulga la administración de una única dosis intravenosa de dexmedetomidina para reducir la agitación después de la anestesia con sevoflurano en niños. Otras administraciones intravenosas se presentan por Jeanne Boyer et al., en Nursing Critical care 2010 Jan, 5(1):30-34, Yahya Shehabi et. al., en Anesthetic Intensive Care 2010 Jan, 38(1):82-90 y Joseph D. Tobias en Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutic, Jan-Mar 2010, 15(1): 43-48. NCT 02720705 (número de identificación del ensayo clínico de clinicaltrials.gov) divulga la administración de dexmedetomidina transbucal para la prevención de la agitación de emergencia en niños en edad preescolar tratados con sevoflurano en una unidad de cuidados intensivos. Ethan O. Bryson et al. J. of ECT, 29:2, pp. e18, 2013 presentan un caso de agitación severa después de terapia electroconvulsiva que fue refractaria a los tratamientos estándar pero fue controlada con dexmedetomidina.

Pasin Laura et al., Paediatric Anaesthesia Online, 25:5, págs. 468-476, 2015 describe una composición sublingual que comprende dexmedetomidina para uso en el tratamiento de insomnio. El uso sublingual de dexmedetomidina se divulga en el documento WO 2016/061413. Sin embargo, el documento WO 2016/061413 se centra en la administración de dexmedetomidina por vía sublingual a dosis apropiadas para tratar trastornos del sueño e inducir una sedación significativa. Sorprendentemente, hemos descubierto que la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, administrada por vía sublingual, puede tratar eficazmente la agitación, incluyendo la agitación asociada a enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y el síndrome del ocaso en la enfermedad de Alzheimer/demencia), la agitación asociada a afecciones neuropsiquiátricas (por ejemplo trastorno bipolar, esquizofrenia, manía bipolar, delirio y depresión), la agitación asociada al alcohol y la abstinencia o la agitación por abuso de sustancias asociada a otras afecciones como procedimientos OPD/IPD (por ejemplo MRI, CT o CAT scan, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, extracción de dientes u otros procedimientos dentales). La dosis a administrar por vía sublingual se puede seleccionar para que sea efectiva para tratar la agitación pero insuficiente para causar una sedación significativa.

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

- 5 La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otro aspecto, configuración o realización como se establece en el presente documento que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones tiene solo fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a dexmedetomidina o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o a la composición sublingual de la invención para uso en tal método de tratamiento.
- 10 La presente invención proporciona el agonista alfa-2 adrenérgico dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía sublingual al sujeto en una dosis de 3 a 100 microgramos, en donde dicho sujeto tiene la enfermedad neurodegenerativa demencia. En un aspecto particular, la agitación se suprime sin causar también una sedación significativa.
- 15 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una composición sublingual para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesita, en donde el sujeto tiene la enfermedad neurodegenerativa demencia, y en donde dicha composición sublingual comprende una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para administración a una dosis de 3 microgramos a 100 microgramos, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 Otras enfermedades neurodegenerativas que pueden estar asociadas a la agitación incluyen la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal o el parkinsonismo.
- 25 En un caso relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se divulga un método para el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesita, en donde dicha agitación se asocia a la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, el parkinsonismo u otras enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía sublingual. En un aspecto particular, la agitación se suprime sin causar también una sedación significativa.
- 30 Alternativamente, la agitación se puede asociar a una afección neuropsiquiátrica como esquizofrenia, trastorno bipolar, manía bipolar, delirio o depresión, o se puede asociar a un procedimiento OPD/IPD (por ejemplo MRI, CT o CAT scan, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, extracción de dientes u otros procedimientos dentales) o se puede asociar a una abstinencia por abuso de alcohol y sustancias.
- 35 En otro caso relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se divulga un método de tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesita, en donde dicha agitación se asocia a esquizofrenia, trastorno bipolar, manía bipolar, delirio, depresión u otra afección neuropsiquiátrica relacionada, o se puede asociar a un procedimiento OPD/IPD (por ejemplo MRI, CT o CAT scan, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, extracción de dientes u otros procedimientos dentales) o se puede asociar a una abstinencia por abuso de alcohol y sustancias, que comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía sublingual. En un aspecto particular, la agitación se suprime sin causar también una sedación significativa.
- 40 45 Además, la agitación se puede asociar al síndrome del ocaso en la enfermedad de Alzheimer/demencia.
- 50 En casos relacionados proporcionados con fines ilustrativos que no se reivindica, se divulga una composición sublingual para el tratamiento de la agitación en un sujeto que lo necesita, en donde dicha agitación se asocia a esquizofrenia, trastorno bipolar, manía bipolar, delirio, depresión u otra afección neuropsiquiátrica relacionada, o se puede asociar a un procedimiento OPD/IPD (por ejemplo MRI, CT o CAT scan, punción lumbar, aspiración/biopsia de médula ósea, extracción de dientes u otros procedimientos dentales) o se puede asociar a una abstinencia por abuso de alcohol y sustancias, y dicha composición sublingual comprende una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 En una realización, la composición sublingual está en una forma de dosificación seleccionada a partir del grupo formado por una película, una oblea, un parche, una pastilla, un gel, un aerosol, un comprimido, gotas líquidas o similares.
- 60 65 En otra realización la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en la invención es para la administración a la mucosa oral de un sujeto. Según la invención, la dosis administrada por vía sublingual está en el rango de entre alrededor de 3 microgramos y alrededor de 100 microgramos. Algunos ejemplos de dosis adecuadas son: alrededor de 5 microgramos a alrededor de 100 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 90 microgramos, alrededor de 5 microgramos a

alrededor de 85 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 80 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 75 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 70 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 65 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 60 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 55 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 50 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 45 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 40 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 35 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 30 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 25 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 20 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 15 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 10 microgramos, menos de 10 microgramos (por ejemplo alrededor de 5, 6, 7, 8 o 9 microgramos), alrededor de 10 microgramos, alrededor de 12 microgramos, alrededor de 14 microgramos, alrededor de 15 microgramos, alrededor de 16 microgramos, alrededor de 18 microgramos, alrededor de 20 microgramos, alrededor de 30 microgramos, alrededor de 50 microgramos. La dosis se puede administrar una o varias veces al día.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1A. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos agresivos y agitados. Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 1B. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la frecuencia de comportamientos agresivos y agitados. Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 1C. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos agresivos y agitados. Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*\* p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 1D Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la frecuencia de comportamientos agresivos y agitados. Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 2A. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la latencia de ataque. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 2B. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la latencia de ataque. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 3A. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos neutros como aseo y exploración. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 3B. Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos neutros como aseo y exploración. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 3C Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre comportamientos neutros como tiempo de inmovilidad/quietud. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

Figura 3D Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos neutros como aseo y exploración. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se

realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

5 Figura 3E Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre la frecuencia de comportamientos neutros como aseo y exploración. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

10 Figura 3F Efecto de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5- 3 µg/kg) sobre comportamientos neutros como tiempo de inmovilidad/quietud. Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

15 Figura 4A: concentraciones plasmáticas medias tras la administración sublingual (SL) de hidrocloruro de dexmedetomidina en ratas. Datos expresados como media ± SD

20 Figura 4B: concentraciones plasmáticas medias tras la administración intravenosa (IV) de hidrocloruro de dexmedetomidina en ratas. Datos expresados como media ± SD

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

### **I. ABREVIATURAS:**

25 Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de esta memoria descriptiva:

AD: enfermedad de Alzheimer

30 AUC: área bajo la curva

BZDs: benzodiacepinas

35 CNS: sistema nervioso central

CT/CAT scan: exploración por tomografía computarizada

C<sub>max</sub>: máximo (o pico) de concentración sérica que alcanza un fármaco en un compartimento específico

40 EPS: efectos secundarios extrapiramidales

FD & C: alimentos, fármacos y cosméticos federales

45 FTD: demencia frontotemporal

GABA: ácido gamma-aminobutírico

5-HT: 5-hidroxitriptamina

50 ICU: unidad de cuidados intensivos

IPD: departamento de hospitalización

55 MRI: imágenes por resonancia magnética

Mg: miligramo

NE: Nor-epinefrina

60 OPD: departamento de consultas externas

PTSD: trastornos de estrés postraumático

65 RSS: puntuación de sedación de Ramsay

RIT: prueba de intrusión de ratas

SLOS: síndrome de Smith-Lemli Opitz

T<sub>max</sub>: tiempo en el que se observa C<sub>max</sub>.

5

## II. DEFINICIONES

Se entenderá que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones únicamente, no pretende ser limitante. Tal como se utilizan en esta memoria descriptiva, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un disolvente" incluye uno o más disolventes de esos disolventes y similares.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la invención.

Los términos "tratar" y "tratamiento" tal como se utilizan en el presente documento se refieren a la terapia curativa, la terapia profiláctica y/o la terapia preventiva y se pueden utilizar indistintamente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "composición farmacéutica", "composición", "formulación" y "composición de la invención" se utilizan indistintamente. A menos que se indique lo contrario, los términos están destinados a abarcar y no se limitan a composiciones farmacéuticas que contienen sustancias farmacológicas, es decir, dexmedetomidina. La composición puede contener también uno o más "excipientes" que son "ingredientes inactivo" o "compuestos" desprovistos de actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o que afectan la estructura de cualquier función del cuerpo humano.

25 Tal como se utiliza en el presente documento "una cantidad efectiva" es intercambiable con "dosis terapéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" y se refiere a una cantidad suficiente para producir el efecto deseado.

30 Una cantidad efectiva es suficiente para causar una mejora en una afección clínicamente significativa del sujeto.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal conocida por ser no tóxica y comúnmente utilizada en la literatura farmacéutica. Los ácidos inorgánicos típicos utilizados para formar tal sal incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyódico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico y similares. También se pueden utilizar sales derivadas de ácidos orgánicos, como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Una sal preferente es la sal de hidrocloruro.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un paciente humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser cualquier animal, incluidos los mamíferos no humanos, como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates.

45 El término "agitación", tal como se utiliza en el presente documento, significa irritabilidad, arrebato emocional, deterioro del pensamiento o exceso de actividad motora y verbal que puede ocurrir debido a la disfunción de regiones cerebrales específicas, como los lóbulos frontales, o debido a la disfunción de los sistemas de neurotransmisores, como dopamina y norefrina. En la presente invención, agitación incluye también agresión e hiperexcitación en el trastorno de estrés postraumático. La agitación puede ser aguda o crónica.

50 Los signos de agitación incluyen actividad motora excesiva (los ejemplos incluyen: caminar de un lado a otro, balancearse, gesticular, señalar con el dedo, inquietud, realizar gestos motrices repetitivos), agresión verbal (por ejemplo gritar, hablar en voz excesivamente alta, usar blasfemias, gritar, chillar, amenazar a otras personas), agresión física (por ejemplo agarrar, dar empellones, empujar, apretar los puños, resistirse, golpear a otros, patear objetos o personas, arañar, morder, arrojar objetos, golpearse a sí mismo, dar portazos, romper cosas y destruyendo propiedades).

55 El término "agitación aguda" se refiere a la agitación que se produce rápidamente y que es grave y de aparición repentina. La agitación aguda puede estar asociada, por ejemplo, a enfermedades neurodegenerativas y afecciones neuropsiquiátricas, aunque puede existir particularmente en afecciones neuropsiquiátricas. La agitación aguda puede conducir a agitación crónica si no se trata.

60 El término "agitación crónica" significa agitación desarrollada durante un largo periodo de tiempo y es menos grave que la agitación aguda. La agitación crónica puede estar asociada, por ejemplo, a enfermedades neurodegenerativas y afecciones neuropsiquiátricas, aunque puede existir particularmente en enfermedades neurodegenerativas.

65 El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye, entre otras, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (o enfermedad de Pick), demencia, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno de estrés postraumático, enfermedad

de Parkinson, demencia vascular, deterioro cognitivo vascular, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva u otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

5 El término "afecciones neuropsiquiátricas" incluye, entre otras, esquizofrenia, enfermedad bipolar (trastorno bipolar, manía bipolar), depresión, delirio u otras afecciones neuropsiquiátricas relacionadas.

10 El "síndrome del ocaso" es un síndrome circadiano tardío de aumento de la confusión y la inquietud, generalmente en un paciente con alguna forma de demencia. Parece producirse con mayor frecuencia durante las fases intermedias de la demencia de Alzheimer. Parece disminuir con la progresión de la demencia de un paciente. Alrededor del 20-45 % de los pacientes de tipo Alzheimer experimentarán algún tipo de confusión al atardecer. La confusión y la agitación empeoran al final de la tarde y al anochecer o al ponerse el sol.

15 El término "agitación perioperatoria" significa agitación antes, durante o tras cualquier procedimiento quirúrgico o agitación en la ICU no asociada con ninguna enfermedad neurodegenerativa o una afección neuropsiquiátrica.

20 El término "sublingual" significa literalmente "bajo la lengua" y se refiere a un método de administración de sustancias por vía oral de tal manera que las sustancias se absorben rápidamente a través de los vasos sanguíneos bajo la lengua en lugar de a través del tracto digestivo. La absorción sublingual se produce a través de la mucosa sublingual, altamente vascularizada, lo que permite el acceso directo de una sustancia a la circulación sanguínea, proporcionando de este modo una administración sistémica independientemente de influencias gastrointestinales y evitando el indeseable metabolismo hepático de primer paso. En consecuencia, se puede reducir la cantidad total de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la formulación, reduciéndose de este modo la probabilidad de efectos secundarios nocivos y proporcionándose un beneficio económico para el fabricante.

25 25 "Sedación" tal como se utiliza en el presente documento significa conciencia deprimida en la que un paciente o sujeto conserva la capacidad de mantener de forma independiente y continua una vía respiratoria abierta y un patrón de respiración regular y de responder de manera apropiada y racional a la estimulación física y a órdenes verbales. Tal como se utiliza en el presente documento "sin causar sedación significativa" significa que el paciente experimenta un nivel de sedación no mayor que el nivel 3 de la escala de sedación de Ramsay. Nivel 3 significa sedado, pero responde a órdenes.

### III. MÉTODOS

30 35 La presente invención, tal como se indica en el conjunto de reivindicaciones adjuntas, proporciona un agonista alfa-2 adrenérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto, que comprende la administración sublingual al sujeto de una cantidad efectiva del agonista alfa-2 adrenérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto particular, la agitación se suprime sin causar también una sedación significativa.

40 40 Según la invención, el agonista alfa-2 adrenérgico es dexmedetomidina. Otros agonistas alfa-2 adrenérgicos que no se reivindican se proporcionan con fines ilustrativos: clonidina, guanfacina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, xilazina, tizanidina, medetomidina, metildopa, metilnorpinefrina, fadolmidina, yodoclonidina, apraclonidina, detomidina, lofexidina, amitraz, mivazerol, azepexol, talipexol, rilmenidina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrahidroxolina, tramazolina, talipexol, romifidina, propilhexedrina, norfenefrina, octopamina, moxonidina, lidamidina, tolonidina, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-aminometil-ciclohex-3-enilmetil)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona y 4-(3-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 50 La agitación se puede tratar eficazmente utilizando una dosis relativamente baja de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía sublingual. En consecuencia, además de proporcionar alivio de la agitación sin causar una sedación significativa, el tratamiento también es efectivo con efectos secundarios reducidos o nulos (por ejemplo efectos secundarios cardíacos o respiratorios).

55 55 En una realización adicional, la presente invención proporciona un alivio de acción rápida sin que una porción sustancial de dexmedetomidina o su sal farmacéuticamente aceptable pase al hígado del paciente.

60 60 En otra realización, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso según la invención se administra al sujeto a través de una composición sublingual, en donde la composición sublingual está en una forma de dosificación seleccionada a partir de una película, una oblea, un parche, una pastilla, un gel, un aerosol, un comprimido y gotas líquidas.

65 65 En una realización adicional, la forma de dosificación de la composición sublingual es una película sublingual. En otro aspecto particular, el tratamiento es efectivo sin causar una sedación significativa.

En una realización adicional, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso según la invención se administra a través de una composición sublingual, en donde la composición sublingual es una película sublingual. En otro aspecto particular, el tratamiento es efectivo sin causar una sedación significativa.

- 5 Según la invención, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía sublingual a una dosis que no causa una sedación significativa. La dosis de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma utilizada en la composición sublingual es de alrededor de 3 microgramos a alrededor de 100 microgramos. Algunos ejemplos de dosis adecuadas son: alrededor de 5 microgramos a alrededor de 10 microgramos, alrededor de 100 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 90 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 85 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 80 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 75 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 70 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 65 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 60 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 55 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 50 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 45 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 40 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 35 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 30 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 25 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 20 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 15 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 10 microgramos, menos de 10 microgramos, alrededor de 5 microgramos, alrededor de 6 microgramos, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9 microgramos, alrededor de 10 microgramos, alrededor de 12 microgramos, alrededor de 14 microgramos, alrededor de 15 microgramos, alrededor de 16 microgramos, alrededor de 18 microgramos, alrededor de 20 microgramos, alrededor de 30 microgramos, alrededor de 50 microgramos. La dosis se puede administrar una o varias veces al día.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En una realización adicional, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de la agitación como se indica en las reivindicaciones se administra por vía sublingual en una dosis de alrededor de 0,05 microgramos/kg de peso del sujeto a alrededor de 1,5 microgramos/kg de peso del sujeto. Algunos ejemplos de dosis adecuadas son: alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 1 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,5 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,4 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,3 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,2 microgramos/kg, alrededor de 0,07 microgramos/kg, alrededor de 0,05 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg, alrededor de 0,2 microgramos/kg, alrededor de 0,3 microgramos/kg, alrededor de 0,4 microgramos/kg, alrededor de 0,5 microgramos/kg, alrededor de 0,6 microgramos/kg, alrededor de 0,7 microgramos/kg, alrededor de 0,8 microgramos/kg, alrededor de 0,9 microgramos/kg, alrededor de 1,0 microgramos/kg, alrededor de 1,1 microgramos/kg, alrededor de 1,2 microgramos/kg, alrededor de 1,3 microgramos/kg, alrededor de 1,4 microgramos/kg, alrededor de 1,5 microgramos/kg. La dosis se puede administrar una o varias veces al día.
- El nivel de sedación aceptable al tratar un sujeto según un método de la presente invención está preferente en o por debajo de un nivel 3 según el sistema de puntuación de sedación de Ramsay (RSS). Por lo tanto, una realización particular de la presente invención proporciona un método de tratamiento de la agitación en un sujeto humano que lo necesita, que comprende la administración de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía sublingual a dicho sujeto en una dosis en el rango de alrededor de 3 microgramos a alrededor de 100 microgramos, obteniéndose así una RSS en o por debajo del nivel 3 (por ejemplo nivel 2 o nivel 3).

#### IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas sublinguales que comprenden una cantidad efectiva del agonista alfa-2 adrenérgico dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como se indica en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Las composiciones farmacéuticas sublinguales comprenden un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agua, cloruro sódico, aglutinantes, potenciadores de penetración, diluyentes, lubricantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas sublinguales de la presente invención se pueden administrar a un sujeto por separado o en combinación con uno o más principios activos adecuados.

La agitación se puede asociar al enfermedades neurodegenerativas, síndrome del ocaso en la enfermedad de Alzheimer o demencia. La composición farmacéutica sublingual de la invención es para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto con demencia. En un aspecto particular, la composición farmacéutica sublingual trata de manera efectiva la agitación en un sujeto sin causar una sedación significativa.

En otro caso relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se divulga una composición farmacéutica sublingual que comprende una cantidad efectiva de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de la agitación en un sujeto asociado a esquizofrenia, trastorno bipolar,

manía bipolar, otra enfermedad bipolar, depresión, delirio u otra afección neuropsiquiátrica relacionada. En un aspecto particular, la composición farmacéutica sublingual trata de manera efectiva la agitación en un sujeto sin causar una sedación significativa.

- 5 La forma de dosificación de la composición farmacéutica sublingual de la presente invención puede ser, por ejemplo, una película, una oblea, un parche, una pastilla, un gel, un aerosol, un comprimido, gotas líquidas y similares.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica sublingual está en forma de un comprimido o polvo envasado.

- 10 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica sublingual está en forma de un parche o una película (por ejemplo película delgada). El parche puede tener cualidades adhesivas para evitar el movimiento o la ingestión del parche. El parche puede ser ingerible en caso de ingestión accidental o para permitir su fácil eliminación, o el parche puede retirarse de debajo de la lengua después de un tiempo prescrito.

- 15 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica sublingual está en forma de una pasta, un gel o un ungüento. La viscosidad de la pasta, el gel o el ungüento se puede ajustar para permitir la retención bajo la lengua.

- 20 En una realización adicional de la invención, la composición farmacéutica sublingual está en un líquido (por ejemplo como solución, suspensión o emulsión) y puede presentarse, por ejemplo, como un aerosol o como gotas. Las soluciones incluyen el principio activo junto con un diluyente como agua, solución salina normal, solución de cloruro sódico o cualquier otro disolvente adecuado como propilenglicol, glicerol, alcohol etílico, etc. El diluyente para la solución puede ser particularmente solución salina fisiológica o agua. La cantidad de solución administrada puede ser convenientemente alrededor de 0,01 ml a alrededor de 1 ml (por ejemplo alrededor de 0,025-0,5 ml).

- 25 Las composiciones no sólidas de la invención se pueden administrar mediante pulverización, goteo, extensión o rociado debajo de la lengua.

- 30 En una realización particular de la invención, la dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía sublingual en forma líquida, por ejemplo en solución salina fisiológica saborizada o no saborizada. La composición líquida se puede administrar convenientemente debajo de la lengua como gotas o como aerosol.

- 35 La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede representar convenientemente de alrededor de 0,001 % a alrededor de 99,99 % de la composición total, por ejemplo alrededor de 0,01 % a alrededor de 90 %, más particularmente alrededor de 0,01 % a alrededor de 30 %.

- 40 Cuando la composición es un líquido o un gel se aplica una primera dosis unitaria y se mantiene en su lugar debajo de la lengua durante un tiempo predeterminado, por ejemplo durante al menos alrededor de 30 segundos, o más particularmente alrededor de 60 segundos o más. A continuación se puede aplicar una segunda dosis unitaria y mantenerla en su lugar durante un periodo de tiempo similar. Sorprendentemente, este procedimiento aumenta notablemente el efecto de la composición de la invención el tratamiento de la agitación.

- 45 En otra realización, la forma de dosificación de la composición sublingual de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es un comprimido duro o un comprimido en polvo prensado. El comprimido se puede diseñar convenientemente para disolverse debajo de la lengua en aproximadamente 30 a 120 segundos como se divulga en la patente de EE. UU. N° 6,221,392 a Khankari, et al.. En una realización particular, la composición sublingual de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es un comprimido duro con un componente de baja granulometría para una sensación bucal organolépticamente agradable. El comprimido (o partículas del mismo que contienen el principio activo que se puede prensar para formar el comprimido) puede comprender también un revestimiento exterior protector, por ejemplo cualquier polímero utilizado convencionalmente en la formación de micropartículas, micropartículas tipo matriz y microcápsulas.

- 55 En una realización adicional, la composición sublingual de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es un comprimido duro, prensado, rápidamente soluble. El comprimido incluye convenientemente el principio activo dentro de una matriz. La matriz puede estar compuesta, por ejemplo, de al menos un material de relleno y un lubricante. Los materiales de relleno incluyen, por ejemplo, lactosa o manitol, y los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, dióxido de silicio y talco. La matriz puede incluir también uno o más de: un aglutinante (por ejemplo povidona, un azúcar o carboximetilcelulosa), un disgregante (por ejemplo croscarmelosa sódica, crosppovidona o glicolato de almidón sódico), un agente edulcorante (por ejemplo sucralosa) y similares. El comprimido puede tener convenientemente una friabilidad de aproximadamente 2 % o menos y una dureza de alrededor de 15 a alrededor de 50 Newtons.

- 60 En otro caso relacionado proporcionado con fines ilustrativos que no se reivindica, se divulga un método de preparación de un comprimido sublingual envasado. El método incluye los pasos de: (a) formación de una mezcla que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una matriz que incluye al menos un material de relleno de compresión no directa y un lubricante; (b) compresión de la mezcla para formar una pluralidad

- de partículas duras, prensadas, rápidamente disagregables (por ejemplo perlas), que incluyen el principio activo distribuido en la matriz soluble por vía sublingual; y (c) almacenamiento del producto a granel antes de su envasado. En otra realización, las formas de dosificación se envasan entonces en un lumen de un paquete de modo que hay más de uno por paquete. La compresión directa es el método preferente de formación de las formas de dosificación.
- 5 También se proporciona un envase que se puede abrir y volver a cerrar que contiene una pluralidad de comprimidos duros, prensados, que se disuelven rápidamente, adaptados para la dosificación oral directa como se describe anteriormente.
- 10 En otra realización, el comprimido sublingual comprende un agente efervescente. El agente efervescente puede estar presente convenientemente en una cantidad de hasta 95 % en peso, basado en el peso del comprimido acabado, y más particularmente en una cantidad de entre alrededor de 30 % y alrededor de 80 % en peso. En la composición del comprimido se incluye material efervescente suficiente para generar más de alrededor de 5 cm<sup>3</sup> pero menos de alrededor de 30 cm<sup>3</sup> de gas tras la exposición del comprimido a un medio acuoso. Las composiciones sublinguales que comprenden agentes efervescentes se divulan en la patente de EE. UU. Nº 6,200,604.
- 15 En una realización particular, un agente efervescente libera dióxido de carbono, por ejemplo, como resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble con un carbonato o bicarbonato alcalino. La fuente de ácido puede incluir convenientemente ácidos alimentarios y ácidos como el ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico y succínico. Las fuentes de carbonato y bicarbonato incluyen sales de carbonato y bicarbonato sólidas anhidras como bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, carbonato de magnesio y similares.
- 20 Las composiciones en aerosol de la presente invención para administración sublingual pueden incluir uno o más líquidos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo presentes en la cantidad de alrededor de 30 % a alrededor de 99,99 % en peso de la composición). Tales líquidos pueden ser disolventes o no disolventes para dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Algunos ejemplos de líquidos farmacéuticamente aceptables son agua, etanol, dimetilsulfóxido, propilenglicol, polietilenglicol, carbonato de propileno, aceites farmacéuticamente aceptables (por ejemplo soja, girasol, cacahuate, menta, etc.) y similares. El líquido farmacéuticamente aceptable se selecciona para disolver el principio activo farmacéutico, para producir una suspensión o solución estable y homogénea del mismo o para formar cualquier combinación de una suspensión o solución.
- 25
- 30 Además, las formulaciones sublinguales en aerosol de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden incluir uno o más portadores y/o excipientes. Algunos ejemplos de portadores/excipientes son materiales moduladores de la viscosidad (por ejemplo polímeros, azúcares, alcoholes sacáricos, gomas, arcillas, sílice y similares). Un polímero particular que se puede utilizar convenientemente es polivinilpirrolidona (PVP). El material modulador de la viscosidad puede estar presente convenientemente en la cantidad de alrededor de 0,01 % a alrededor de 65 % en peso de la formulación en aerosol. Otros ejemplos de portadores/excipientes incluyen conservantes (por ejemplo etanol, alcohol bencílico, propilparabeno y metilparabeno). Los conservantes pueden estar presentes convenientemente en la cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 10 % en peso de la formulación en aerosol. Los portadores/excipientes pueden ser también agentes saborizantes, edulcorantes (por ejemplo azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, maltosa, fructosa, etc.), edulcorantes artificiales (por ejemplo sacarina, aspartamo, acesulfamo, sucralosa, etc.) o alcoholes sacáricos (por ejemplo manitol, xilitol, lactitol, jarabe de maltitol, etc.) presentes convenientemente en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 65 % en peso de la formulación en aerosol. Otros ejemplos de portadores/excipientes incluyen tampones y agentes de ajuste de pH (por ejemplo hidróxido sódico, citrato y ácido cítrico) convenientemente presentes en una cantidad de alrededor de 0,01 % a alrededor de 5 % en peso de la formulación en aerosol. Agentes colorantes (por ejemplo presentes en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 5 % en peso de la formulación en aerosol), fragancias (por ejemplo presentes en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 1 % en peso de la formulación en aerosol), agentes quelantes como EDTA (por ejemplo presentes en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 1 % en peso de la formulación en aerosol), filtros UV (por ejemplo presentes en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 10 % en peso de la formulación en aerosol) y agentes antiespumantes (por ejemplo alcoholes de bajo peso molecular, dimeticona) convenientemente presentes en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 5 % en peso de la formulación en spray, también pueden estar incluidos como portadores/excipientes apropiados en las formulaciones de aerosol de la presente invención.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Un aspecto particular de la presente invención proporciona una película sublingual que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con uno o más portadores y/o excipientes para el tratamiento de la agitación según la invención reivindicada.
- Los excipientes que se pueden incorporar en las películas sublinguales de la presente invención incluyen uno o más de los siguientes: agentes filmógenos, rectificadores de la sensación bucal, plastificantes, estabilizadores, tensioactivos, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes, emulsionantes, dispersantes, agentes salivantes, antioxidantes, potenciadores de permeación, disolventes y similares.
- Agentes filmógenos significa agentes que proporcionan estructura a la película de la presente invención. La cantidad efectiva de agente filmógeno oscila entre alrededor de 10 % y alrededor de 99 %, más preferentemente alrededor de 50 % a alrededor de 90 % en peso de la composición. Los agentes filmógenos que pueden utilizarse como parte de la

composición de película de la presente invención incluyen, entre otros, éteres de celulosa, almidones modificados, gomas naturales, polímeros comestibles, extractos de algas marinas, extractos de plantas terrestres, pululano, polivinilpirrolidona, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

5 Los ejemplos de éteres de celulosa incluyen, entre otros, metilhidroxicelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

Los almidones modificados incluyen, entre otros, almidones de maíz y patata hidrolizados ácidos y enzimáticos, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

10 Los ejemplos de gomas naturales incluyen, entre otros, goma arábiga, goma guar, goma garrofín, goma de carragenano, acacia, karaya, ghatti, agar tragacanto, goma de tamarindo, goma xantana, derivados de las mismas y combinaciones de las mismas.

15 Los ejemplos de polímeros comestibles incluyen, entre otros, celulosa microcristalina, éteres de celulosa, xantano, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de extractos de algas marinas incluyen, entre otros, alginato sódico, carragenanos, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

20 Los ejemplos de extractos de plantas incluyen, entre otros, konjac, pectina, arabinogalactano, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

25 Los agentes filmógenos particulares incluyen pululano, alginato sódico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa y metilhidroxicelulosa (MHC).

30 El término "disolvente" se refiere generalmente a líquidos que disolverán solutos. Se puede utilizar un disolvente para disolver agentes filmógenos y otros excipientes para preparar composiciones filmógenas de la presente invención. Los disolventes incluyen, entre otros, agua desmineralizada/distilada, alcohol etílico, alcohol isopropílico, metiletilceltona, acetato de éter metílico de propilenglicol, dimetilacetamida, éter monopropílico de etilenglicol y tolueno. Una película sublingual de la presente invención puede comprender convenientemente un disolvente en una cantidad de hasta alrededor de 1 % p/p.

35 El término "estabilizador" se refiere generalmente a un agente que impartirá estabilidad a la formulación durante su tiempo de almacenamiento. Los estabilizadores de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, emulsionantes de aceite/agua y fijadores del sabor. La cantidad efectiva de un agente estabilizador en una composición de la invención puede estar, por ejemplo, en el rango de alrededor de 0 % a alrededor de 45 %, más preferentemente alrededor de 4 % a alrededor de 25 % en peso de la composición. Los ejemplos de agentes estabilizadores adecuados de la presente invención incluyen, entre otros, goma arábiga, celulosa microcristalina, carragenano, goma xantana, goma garrofín, derivados de las mismas y combinaciones de las mismas. Los agentes estabilizadores particulares de la presente invención incluyen goma arábiga y celulosa microcristalina.

40 Los "disgregantes" pueden ayudar a la disolución de películas comestibles, lo que permite que la eficacia de la película se realice antes. Los disgregantes adecuados para uso en una película comestible de la presente invención incluyen, entre otros, ácido algínico, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa. Los disgregantes especiales conocidos como superdisgregantes también son adecuados para uso en una película comestible de la presente invención. Los superdisgregantes incluyen polímeros reticulados (por ejemplo crospovidona), almidones reticulados (por ejemplo glicolato de almidón sódico) y celulosas reticuladas (por ejemplo una carboximetilcelulosa modificada como croscarmelosa). Estos superdisgregantes son insolubles en agua y en la mayoría de los demás disolventes, tienen propiedades de hinchamiento rápido y tienen buena absorción de agua con acción capilar elevada, lo que da lugar a una rápida disgregación. Su insolubilidad en muchos disolventes también significa que permiten la fabricación de composiciones sublinguales de esta invención en un único paso de proceso en lugar de costosos procesos de varios pasos.

45 55 Los disgregantes o superdisgregantes se presentan convenientemente en una composición sublingual de esta invención (por ejemplo una película comestible) en una cantidad que oscila entre alrededor de 1 % y alrededor de 10 %, más preferentemente alrededor de 1 % y alrededor de 5 % en peso de la composición.

60 65 Los "emulsionantes" adecuados para uso en una película comestible de la presente invención incluyen, entre otros, goma arábiga, carragenano, estearato de trietanolamina, compuestos de amonio cuaternarios, acacia, gelatina, lecitina, bentonita, veegum, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. Los emulsionantes se pueden utilizar en una composición de la presente invención en una cantidad de hasta alrededor de 40 %, más particularmente hasta alrededor de 25 % en peso de la composición. El emulsionante puede ser un estabilizador que crea una emulsión de aceite/agua que encapsula aceites volátiles y agentes saborizantes, actuando esencialmente como un fijador de sabor de este modo. Un emulsionante particular para uso en una película comestible de la presente invención es goma arábiga.

Se puede utilizar un "agente plastificante" o "plastificante" para mejorar la flexibilidad y reducir la fragilidad de una composición de película comestible de la presente invención. El agente plastificante puede constituir convenientemente hasta el 30 %, por ejemplo hasta el 15 % en peso de la composición. Los ejemplos de agentes plastificantes adecuados incluyen, entre otros, glicerina, sorbitol, triacetina, monoacetina, diacetina, polietenglicol, propilenglicol, hidrolizados de almidón hidrogenado, jarabes de maíz, propilenglicoles de bajo peso molecular, derivados de ftalato como ftalato de dimetilo, dietilo y dibutilo, derivados de citrato como citrato de tributilo, trietilo, acetilo, derivados de aceite de ricino y combinaciones de los mismos. Los agentes plastificantes particulares de la presente invención incluyen sorbitol y glicerina.

El término "conservante" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para destruir microorganismos o prevenir, inhibir o retrasar su crecimiento y reproducción, y está incluido en un producto en una concentración solo suficiente para evitar el deterioro o el crecimiento de microorganismos añadidos inadvertidamente. Los conservantes adecuados incluyen, entre otros, metilparabeno, propilparabeno y benzoato sódico. Los conservantes pueden estar presentes convenientemente en la composición en alrededor de 0,001 % a alrededor de 10 % p/p de la composición.

El término "agente edulcorante" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para impartir dulzura a una composición farmacéutica. Los agentes edulcorantes adecuados para uso en una composición de la presente invención incluyen, entre otros, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa. El agente edulcorante puede estar presente convenientemente en la composición en una cantidad de alrededor de 5 % a alrededor de 20 % p/p de la composición.

El término "agente colorante" o "colorante" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para impartir color a una composición farmacéutica. Los colorantes adecuados incluyen, entre otros, FD&C Rojo Nº 3, FD&C Rojo Nº 20, FD&C Amarillo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, D&C Verde Nº 5, D&C Naranja Nº 5, D&C Rojo Nº 8, otros colorantes F.D., caramelo, óxido férrico rojo y agentes colorantes naturales como extracto de piel de uva, rojo de remolacha en polvo, betacaroteno, achiote, carmín, cúrcuma o pimentón. El colorante puede estar presente convenientemente en la composición en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 10 % p/p de la composición.

El término "agente saborizante" o "saborizante" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para impartir un sabor agradable (y frecuentemente también olor) a una composición farmacéutica. Los saborizantes adecuados incluyen, entre otros, aceites saborizantes sintéticos, aromáticos saborizantes, aceites naturales, extractos de plantas enteras o partes de las mismas como hojas, flores, frutas o combinaciones de las mismas. Algunos ejemplos son aceite de canela, aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros saborizantes útiles incluyen vainilla, aceites de frutos cítricos como aceite de limón, naranja, uva, lima o pomelo y esencias de frutas como esencia de manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña o albaricoque. Los saborizantes de particular interés para uso en una composición de la presente invención incluyen sabores de naranja, uva, cereza y chicle disponibles comercialmente y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante utilizado dependerá de un número de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los saborizantes particulares incluyen sabores de uva y cereza y sabores de frutos cítricos como sabor de naranja. El saborizante puede estar presente convenientemente en la composición en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 10 % p/p de la composición.

El término "agente salivante" es un agente que promueve una mayor salivación durante el uso de una composición de la presente invención. Esta puede ser una característica importante si la composición está destinada a ser tomada por el paciente sin la ayuda de agua en el transporte de la composición al estómago del paciente. El agente salivante puede ser, por ejemplo, un emulsionante o un ácido alimentario que inicie la salivación en la boca del paciente. Los ejemplos de emulsionantes útiles como agentes salivantes incluyen sulfonatos de alquilariilo, sulfatos de alquilo, amidas y aminas sulfonadas, ésteres y éteres sulfatados y sulfonados, sulfonatos de alquilo, ésteres polietoxilados, mono-, di- y triglicéridos, ésteres diacetiltartáricos de monoglicéridos, ésteres de poliglicerol, ésteres de sorbitano y etoxilatos, ésteres lactilados, fosfolípidos como lecitina, ésteres de polioxietileno sorbitano, ésteres de propilenglicol, ésteres de sacarosa y mezclas de los mismos. El emulsionante puede ser saturado o insaturado. Cabe señalar que algunos de los emulsionantes que son agentes salivantes también pueden funcionar como aglutinantes. Los ejemplos de ácidos alimentarios útiles como agentes salivantes incluyen ácido cítrico, ácido málico, tartratos, sales alimentarias como cloruro sódico y sustitutos de sales, cloruro potásico y mezclas de los mismos. La cantidad de agente salivante presente en una película sublingual de la presente invención puede ser convenientemente hasta alrededor de 15 % en peso de la composición final, por ejemplo estar en el rango de alrededor de 0,3 % a 0,4 % en peso de la composición.

El término "antioxidante" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para inhibir la oxidación y evitar de este modo el deterioro de agentes activos por procesos oxidativos. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, ácido cítrico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico, EDTA y edetato sódico. El antioxidante puede estar presente convenientemente en la composición en una cantidad de alrededor de 0,001 % a alrededor de 2 % p/p de la composición.

- El término "potenciador de permeación" se refiere generalmente a un excipiente utilizado para potenciar la permeación de un agente activo en membranas celulares o potenciar la absorción local/sistémica del agente activo. Los potenciadores de permeación que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, entre otros, solubilizadores como alcoholes, polietilenglicoles, agentes quelantes (por ejemplo ciclodextrinas), laurato de sacarosa u oleato de sacarosa. El antioxidante puede estar presente convenientemente en la composición en una cantidad de alrededor de 0,1 % a alrededor de 5 % p/p de la composición.
- En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica sublingual de la presente invención incluye un potenciador de permeación de la mucosa apropiado para potenciar la absorción de la mucosa de la composición.
- Las formulaciones de dexmedetomidina sublinguales (como aerosoles, gotas y similares) se pueden preparar mediante mezclado de cantidades apropiadas de los anteriores ingredientes según las buenas prácticas de fabricación estándar. Las cantidades relativas de cada ingrediente no deben interferir con las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas deseables de la formulación resultante.
- Las películas sublinguales de dexmedetomidina de la presente invención se pueden preparar convenientemente utilizando la tecnología PharmFilm® (propiedad de MonoSol) o la tecnología propiedad de ARx LLC. Varias patentes y solicitudes de patente se incorporan en el presente documento en su totalidad e incluyen la patente de EE. UU N° de publicación 9585961, 7470397, 7727466, 9248146, 9545376, 2017-0087084, 9662297, 9662301, 2017-0246108, 2017-0252294, 9441142 asignadas a ARx LLC y 7425292, 7357891, 8663687, 8685437, 7897080, 8241661, 8617589, 8936825, 9561191, 9303918, 9346601, 8282954, 7972618, 9073294 asignadas a Monosol Rx.
- En la preparación de la película sublingual de la presente invención, el agente activo, por ejemplo dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, los agentes filmógenos y opcionalmente uno o más portadores y/o excipientes seleccionados a partir del grupo que comprende rectificador de la sensación bucal, plastificante, estabilizador, tensioactivo, conservante, agente edulcorante, colorante, saborizante, emulsionante, disgregante, agente salivante, antioxidante, potenciador de permeación, están disueltos en un disolvente compatible para formar una composición filmógena. Los disolventes compatibles incluyen agua, alcoholes como etanol, acetato de etilo, acetona y mezclas de los mismos. La composición filmógena se vierte en un portador liberable y se seca para formar una lámina/película. El material portador debe tener una tensión superficial que permita que la solución de película se extienda uniformemente en la anchura del soporte previsto sin empaparse para formar una unión destructiva entre los sustratos portadores de película. Los ejemplos de materiales portadores adecuados incluyen vidrio, acero inoxidable, teflón y papel impregnado con polietileno. El secado de la película se puede llevar a cabo a temperatura elevada utilizando un horno de secado, una terminal de secado, un secador de vacío o cualquier otro equipo de secado adecuado que no afecte negativamente a los ingredientes que componen la película. La película sublingual de la presente invención también se puede preparar mediante otros procesos establecidos, por ejemplo extrusión (por ejemplo extrusión termofusible, extrusión por dispersión sólida), vertido (por ejemplo vertido sólido o vertido semisólido), métodos de laminación y similares.
- ## V. ADMINISTRACIÓN
- En un aspecto, la presente invención proporciona una composición sublingual que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de la agitación, como se indica en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. En un aspecto particular, la cantidad de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma utilizada es suficiente para tratar de manera efectiva la agitación sin causar una sedación significativa. La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede suministrar convenientemente "según sea necesario" en una, dos o más dosis por día al sujeto animal (por ejemplo humano). La composición también se puede administrar a través de una única forma de dosificación o través de múltiples formas de dosificación.
- Tras la administración de una composición de esta invención a un sujeto, puede comenzar un efecto terapéutico (es decir, antiagitación) en de alrededor de 60 minutos (por ejemplo en de alrededor de 30, 20, 15, 10, 5, 3, 2 o 1 minutos) tras la administración, o en de alrededor de 30 segundos tras la administración. Los signos de agitación también pueden aliviarse dentro de alrededor 1 a alrededor de 60 minutos tras la administración, y más típicamente dentro de alrededor de 5 a alrededor de 30 minutos. Se puede administrar al sujeto una segunda dosis de la composición de esta invención si los signos de agitación no se alivian en alrededor de 60 minutos.
- Los protocolos de tratamiento pueden incluir uno o más intervalos de dosificación (por ejemplo dos o más intervalos de dosificación, cinco o más intervalos de dosificación o diez o más intervalos de dosificación). Dependiendo de la fisiología del sujeto y del efecto terapéutico deseado, la duración de los intervalos de dosificación y los protocolos de tratamiento pueden variar según realizaciones de la presente invención.
- La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar como una composición sublingual para tratar la agitación por separado o en combinación con uno o más agentes activos adicionales. Cuando se utilizan en combinación, los agentes activos pueden formularse como una única composición o como dos o más

composiciones separadas, que se pueden administrar simultánea, secuencial o separadamente durante un periodo de tiempo apropiado.

Cuando se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un segundo agente activo para tratar la agitación, la relación ponderal de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma respectivamente puede estar en general en el rango de alrededor de 1:2 a alrededor de 1:2.5; alrededor de 1:2.5 a alrededor de 1:3; alrededor de 1:3 a alrededor de 1:3.5 alrededor de 1:3.5 a alrededor de 1:4; alrededor de 1:4 a alrededor de 1:4.5; alrededor de 1:4.5 a alrededor de 1:5; alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10; y alrededor de 1:10 a alrededor de 1:25. Por ejemplo, la relación ponderal puede estar particularmente entre alrededor de 1:1 y alrededor de 1:5; alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10; alrededor de 1:10 a alrededor de 1:15; o alrededor de 1:15 y alrededor de 1:25. Alternativamente, la relación ponderal del segundo agente activo y dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma respectivamente puede estar en el rango de alrededor de 2:1 a alrededor de 2.5:1; alrededor de 2.5:1 a alrededor de 3:1; alrededor de 3:1 a alrededor de 3.5:1; alrededor de 3.5:1 a alrededor de 4:1; alrededor de 4:1 a alrededor de 4.5:1; alrededor de 4.5:1 a alrededor de 5:1; alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1; y alrededor de 10:1 a alrededor de 25:1. Por ejemplo, la relación ponderal del segundo agente activo y dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma respectivamente puede estar en el rango de alrededor de 1:1 a alrededor de 5:1; alrededor de 5:1 a alrededor de 10:1; alrededor de 10:1 a alrededor de 15:1; o alrededor de 15:1 a alrededor de 25:1. Se debe entender que todos los rangos entre los citados rangos también están cubiertos en el presente documento y constituyen otros aspectos particulares de esta invención.

## VI. RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN

El régimen de dosificación empleado puede depender de diversos factores, como el tipo de agitación tratada, la gravedad de los signos y si la agitación se debe a una afección médica subyacente.

La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar por vía sublingual en cualquier dosis apropiada a un animal (por ejemplo humano). Según la invención, la dosis humana es de alrededor de 3 microgramos a alrededor de 100 microgramos (por ejemplo alrededor de 5 microgramos a alrededor de 100 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 90 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 85 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 80 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 75 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 70 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 65 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 60 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 55 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 50 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 45 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 40 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 35 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 30 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 25 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 20 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 15 microgramos, alrededor de 5 microgramos a alrededor de 10 microgramos, menos de 10 microgramos (por ejemplo alrededor de 5, 6, 7, 8 o 9 microgramos), alrededor de 10 microgramos, alrededor de 12 microgramos, alrededor de 14 microgramos, alrededor de 15 microgramos, alrededor de 16 microgramos, alrededor de 18 microgramos, alrededor de 20 microgramos, alrededor de 30 microgramos, alrededor de 50 microgramos). La dosis se puede administrar una o varias veces al día.

La dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar por vía sublingual en cualquier dosis apropiada a un humano. En algunas variaciones, la dosis humana puede estar en alrededor de 0,05 microgramos/kg de peso del sujeto a alrededor de 1,5 microgramos/kg de peso del sujeto. Algunos ejemplos de dosis adecuadas son: alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 1 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,5 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,4 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,3 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg a alrededor de 0,2 microgramos/kg, alrededor de 0,07 microgramos/kg, alrededor de 0,05 microgramos/kg, alrededor de 0,1 microgramos/kg, alrededor de 0,2 microgramos/kg, alrededor de 0,3 microgramos/kg, alrededor de 0,4 microgramos/kg, alrededor de 0,5 microgramos/kg, alrededor de 0,6 microgramos/kg, alrededor de 0,7 microgramos/kg, alrededor de 0,8 microgramos/kg, alrededor de 0,9 microgramos/kg, alrededor de 1,0 microgramos/kg, alrededor de 1,1 microgramos/kg, alrededor de 1,2 microgramos/kg, alrededor de 1,3 microgramos/kg, alrededor de 1,4 microgramos/kg, alrededor de 1,5 microgramos/kg. La dosis se puede administrar una o varias veces al día.

## VII. EJEMPLOS:

los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no limitantes:

### Ejemplo 1:

#### Formulación 1: comprimido sublingual

Tabla 1: composición de una formulación típica de comprimido sublingual utilizada para el suministro sublingual

Ingredientes	Cantidad	Rangos
Dexmedetomidina HCl (equivalente a base)	50 microgramos	
Povidona	5,0 mg	1,0 - 10,0 %
Croscarmelosa sódica	7,0 mg	5 - 15 %
Sucralosa	1,0 mg	0,05 - 3,0 %
Estearato de magnesio	0,75 mg	0,1 - 2,0 %
Talco	0,75 mg	0,1 - 2,0 %
Manitol	q.s 75,0 mg	q.s. 100 %
Agua	q.s.	

**5 Proceso de fabricación**

El hidrocloruro de dexmedetomidina y los excipientes como el aglutinante y el edulcorante se disuelven en un disolvente farmacéuticamente aceptable (preferentemente agua) y esta solución se utiliza para granular la mezcla tamizada de todos los demás ingredientes excepto lubricante y deslizante en un mezclador/granulador adecuado. Los gránulos se secan entonces en un secador de lecho fluidizado u otro adecuado como un secador de bandeja. Los granulados desecados se dimensionan a continuación apropiadamente en un molino cuádruple o un molino múltiple. Los granulados dimensionados se cargan a continuación en un mezclador adecuado como un mezclador en V y se lubrican con estearato de magnesio y talco y después se utiliza la mezcla lubricada para ser prensada en comprimidos de dimensiones específicas utilizando las herramientas adecuadas.

**10 Formulación 2: película sublingual**Tabla 2: composición de una formulación típica de película sublingual utilizada para el suministro sublingual

Ingredientes	Cantidad	Rangos
Dexmedetomidina HCl (equivalente a base)	50 microgramos	
Óxido de polietileno	5,0 mg	3 - 25 %
Polietilenglicol	5,0 mg	3 - 25 %
Sucralosa	0,2 mg	0,05 - 3,0 %
Agente saborizante	q.s.	0,01 - 1,0 %
Agente colorante	q.s.	0,01 - 1,0 %
Povidona	q.s. 50 mg	q.s. 100 %

**15 Proceso de fabricación**

El hidrocloruro de dexmedetomidina junto con los polímeros filmógenos y otros excipientes se disuelven/dispersan en un disolvente farmacéuticamente aceptable (preferentemente agua) y la solución resultante se reviste a continuación (se extiende/se vierte) en una capa de soporte inerte. La capa polimérica que contiene hidrocloruro de dexmedetomidina se seca adicionalmente, se separa y se corta en tamaños adecuados utilizando un troquel/herramientas apropiadas y después se envasa según el requisito.

**20 Formulación 3: aerosol sublingual**Tabla 3: composición de una formulación típica de aerosol sublingual utilizada para el suministro sublingual

Ingredientes	Cantidad	Rangos
Dexmedetomidina HCl (equivalente a base)	50 microgramos	
Propilenglicol	10 µL	1,0 - 40,0 %
Alcohol	5 µL	1,0 - 40,0 %
Ácido cítrico	0,2 mg	0,1 - 10 %

Ingredientes	Cantidad	Rangos
Aceite de menta	1 µL	0,05 - 3,0 %
Agua purificada	q.s. 100 µL	q.s. 100 %

### **Proceso de fabricación**

5 El hidrocloruro de dexmedetomidina junto con todos los demás excipientes se mezclan en un orden adecuado. La solución/dispersión resultante se envasa a continuación en botes de pulverización utilizando las herramientas adecuadas. Posteriormente se procesan con boquillas dosificadoras para que se suministre una cantidad específica tras activación cada vez.

### **Formulación 4: gotas líquidas sublinguales**

10 Tabla 4: composición de gotas líquidas sublinguales típicas utilizadas para el suministro sublingual

Ingredientes	Cantidad
Dexmedetomidina HCl (equivalente a base)	10 mg
Solución salina normal (cloruro sódico al 0,9 %)	q.s.

### **Proceso de fabricación**

15 Se disolvió hidrocloruro de dexmedetomidina (Nº de catálogo SML0956) en solución salina normal para obtener la concentración de 1 mg/ml de las gotas sublinguales.

### **Ejemplo 2:**

20 evaluar el efecto de la administración sublingual e intravenosa de hidrocloruro de dexmedetomidina en el modelo de ratas 'residentes-intrusas' a dosis variables.

25 El modelo residente-intruso es un modelo preclínico de agresión y agitación y permite la expresión espontánea y natural tanto de la agresión/agitación ofensiva como del comportamiento defensivo en roedores de laboratorio en un entorno de laboratorio natural. Cuando los roedores se exponen a un nuevo macho en el ambiente de su jaula doméstica, perciben al nuevo animal macho como un "intruso" y demuestran un repertorio de comportamiento defensivos como olfateo anogenital, persecución, mordida y ataque (Nelson et al., ILAR Journal (2000) 41(3): 153-162).

### **Materiales y métodos:**

animales: se utilizaron ratas Wistar de 12-13 semanas de edad con un peso de 380-400 g como machos residentes. Se utilizaron ratas de 7-8 semanas de edad con un peso de 280-300 g como los "intrusos". Las ratas residentes se alojaron con ratas hembra durante 8 días para establecer territorialidad. Las ratas intrusas se alojaron en grupos de 3 con otras ratas macho de edad/peso corporal similar. Todos los animales se mantuvieron en un ambiente controlado con temperatura de  $22\pm3^\circ\text{C}$ , humedad de  $50\pm20\%$ , un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y 15-20 cambios de aire fresco por hora y tuvieron acceso a alimentos y agua a voluntad. Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo según las pautas del Comité para el Control y la Supervisión de Experimentos con Animales (CPCSEA), Gobierno de India, Asociación Internacional para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC).

40 Formulación probada: se pesó la cantidad requerida de Formulación 4 de hidrocloruro de dexmedetomidina y se realizaron diluciones seriadas para obtener las respectivas dosis según la Tabla 5. Las diluciones se prepararon frescas cada día antes de la dosificación utilizando solución salina normal al 0,9 % de la Formulación 4 durante todo el estudio.

45 Procedimiento experimental: después de la aclimatación durante un periodo de 3 - 5 días, cada rata macho residente se alojó con una rata hembra durante 8 días. El día 8 se probó la agresión basal en las ratas residentes mediante exposición de las mismas a una "rata intrusa" durante 10 minutos. En esta prueba de agresión basal solo se utilizaron para el estudio los animales que demostraron agresión. Estos animales se aleatorizaron después utilizando el método de estratificación de peso corporal. La variación de peso de los animales no superó el 20 % del peso corporal medio en un grupo en el momento de la aleatorización. Los animales se alojaron con la rata hembra durante un día adicional. El día 9, el animal residente se emparejó con un animal intruso de un peso corporal adecuado, de modo que el peso corporal del residente era siempre más elevado que el del intruso. Esto era para facilitar el comportamiento dominante y agresivo en los animales residentes. Tras la aleatorización se asignó un número permanente a los animales. Las jaulas se identificaron mediante tarjetas de jaula que indicaban el número de estudio, el código de estudio, el número de grupo, el sexo, la dosis, el número de jaula y detalles del número de animal.

Se administró a las ratas macho residentes diferentes dosis de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) 15 minutos antes de la prueba de comportamiento, ya sea por vía sublingual o intravenosa (Tabla 5). Para la dosificación sublingual, las ratas se sostuvieron con una mano y la lengua se movió hacia un lado de la boca utilizando una espátula romana. Después se administró hidrocloruro de dexmedetomidina por vía sublingual como gotas líquidas a una concentración específica utilizando una micropipeta y se dejó absorber durante un tiempo de 50-60 segundos. Se utilizó diazepam como compuesto de referencia y se dosificó por vía intraperitoneal. Los controles de vehículo se trataron con solución salina al 0,9 % administrada por vía sublingual o intravenosa. Los controles normales (NC) no recibieron tratamiento.

El comportamiento de la rata residente se registró con una cámara de video durante 15 minutos y el análisis del comportamiento fuera de línea se realizó con el software Noldus Ethovision XT. Para distinguir la rata residente de la rata intrusa en la grabación de video se marcó la rata intrusa con pintura no tóxica. Para analizar los posibles efectos del hidrocloruro de dexmedetomidina en la agitación, se cuantificaron diversos parámetros de comportamiento como el olfateo anogenital, la persecución, la mordedura, el ataque y la latencia de ataque, así como parámetros de comportamiento neutros, como el aseo de exploración y el tiempo de inmovilidad/quietud.

**Tabla 5 Estudio de eficacia: grupos de tratamiento de drogas**

Grupo Nº	Nº de animales	Cohorte 1 (dosificación sublingual - Formulación 4 ajustada a las siguientes dosis)	Cohorte 2 (dosificación intravenosa - hidrocloruro de dexmedetomidina en agua o solución salina normal)
1	8	Control normal	
2	8	Control de vehículo	Control de vehículo
3	8	Hidrocloruro de dexmedetomidina (0,5 µg/kg)	Hidrocloruro de dexmedetomidina (0,5 µg/kg)
4	8	Hidrocloruro de dexmedetomidina (1,0 µg/kg)	Hidrocloruro de dexmedetomidina (1,0 µg/kg)
5	8	Hidrocloruro de dexmedetomidina (1,5 µg/kg)	Hidrocloruro de dexmedetomidina (1,5 µg/kg)
6	8	Hidrocloruro de dexmedetomidina (3,0 µg/kg)	Hidrocloruro de dexmedetomidina (3,0 µg/kg)
7	8	Diazepam (3 mg/kg, i.p.)	

**Análisis estadísticos:** el análisis estadístico se realizó con un software estadístico validado (GraphPad Prism 6). Los datos se representan como media ± SEM. Se aplicó ANOVA unidireccional (análisis de varianza) seguido de "prueba de comparación múltiple de Dunnett" con un intervalo de confianza de 95 % para la comparación de los grupos relevantes. p<0,05 se consideró significativo.

**Resultados:** el presente estudio se realizó para evaluar el efecto de diferentes dosis de hidrocloruro de dexmedetomidina administradas por vía sublingual/intravenosa sobre el comportamiento agitado en un modelo de comportamiento de agresión y agitación en una rata residente-intrusa.

#### **Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual/intravenosa sobre el comportamiento agresivo/agitativo en el modelo de rata residente-intrusa:**

las ratas demuestran una variedad de comportamientos agitados defensivos como el olfateo anogenital, la persecución, la mordida y el ataque (índicios de comportamiento agitativo y agresivo) cuando se exponen a un macho nuevo en el ambiente de su jaula doméstica. El macho no residente es percibido como intruso y el macho residente se agita y ataca al macho intruso para proteger su territorio doméstico. En los presentes experimentos, las ratas tratadas con vehículos demostraron un amplio repertorio de comportamientos agresivos y la rata intrusa fue sometida a olfateo anogenital, ataque, persecución y mordida por la rata residente o dominante.

El hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual redujo la frecuencia y la duración de estos comportamientos de manera relacionada con la dosis (Figura 1A y Figura 1B). Se observó una reducción significativa en la persecución y el ataque en comparación con el grupo de control de vehículo. Del mismo modo, la administración intravenosa de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) redujo todos los índices de comportamientos agresivos y agitados (Figura 1C y Figura 1D). Se observó una reducción significativa de olfateo anogenital, mordedura y ataque en comparación con controles de vehículo a dosis por encima de 0,5 µg/kg (Figura 1C y Figura 1D). El compuesto de referencia diazepam (3 mg/kg, i.p.) también produjo una reducción significativa en todos los índices de comportamientos agresivos y agitados en este estudio (Figura 1A- 1D).

**Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual/intravenosa sobre la latencia de ataque**

- 5 Además del cambio en la frecuencia y la duración del ataque por parte del macho residente, también se evaluó el efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) sobre la latencia de ataque a la rata intrusa. Se observó un aumento en la latencia de ataque a la rata intrusa después de la administración sublingual de hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) de manera relacionada con la dosis, lo que indica una reducción de la agresión y la agitación (Figura 2A). Al administrar hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) por vía intravenosa se produjo un aumento similar en la latencia de ataque a la rata intrusa de manera relacionada con la dosis que era significativa en comparación con los controles de vehículo a una dosis de 3 µg/kg (Figura 2B). Los animales tratados con diazepam demostraron una ausencia total de comportamiento de ataque (Figura 2A y 2B).

10 **Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual/intravenosa sobre comportamientos neutros**

15 Se evaluaron comportamientos neutros como aseo, exploración y tiempo de inmovilidad/quietud tras el tratamiento con hidrocloruro de dexmedetomidina. No se produjeron cambios significativos en el aseo ni en la exploración tras la administración sublingual de hidrocloruro de dexmedetomidina excepto una reducción en la exploración observada a dosis de 1,5 µg/kg & 3 µg/kg (Figura 3A y 3B), en comparación con controles de vehículo. Del mismo modo, el hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía intravenosa no afectó significativamente al aseo ni a la exploración en comparación con controles de vehículo excepto a una dosis de 3 µg/kg. En el caso de tiempo de inmovilidad/quietud no hubo un efecto significativo del hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual en comparación con controles de vehículo, aunque el hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía intravenosa aumentó significativamente el tiempo de inmovilidad/quietud a una dosis de 3 µg/kg (Figura 3C y Figura 3F). El compuesto de referencia diazepam (3mg/kg, ip) redujo significativamente la frecuencia y la duración de todos los comportamientos neutros evaluados en este estudio.

20 **Interpretación**

25 En el presente estudio se investiga el potencial de hidrocloruro de dexmedetomidina en la reducción de la agresión y la agitación en el modelo residente-intruso. El modelo residente-intruso es un modelo preclínico de agresión/agitación y permite la expresión espontánea y natural tanto de la agresión/agitación ofensiva como del comportamiento defensivo en roedores de laboratorio en un entorno de laboratorio natural.

- 30 1. La administración sublingual de hidrocloruro de dexmedetomidina dio lugar a una reducción relacionada con la dosis de diversos índices de comportamiento de agresión y agitación como el olfateo anogenital, la persecución, el ataque y la mordedura.
- 35 2. Se observó un aumento significativo en la latencia de ataque al intruso de manera relacionada con la dosis antes del tratamiento con hidrocloruro de dexmedetomidina en comparación con el grupo de control de vehículo.
- 40 3. No se observaron cambios en el comportamiento neutro de animales, lo que indica la falta de un comportamiento manifiesto de tipo ansiedad en las ratas residentes con hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual.
- 45 4. De las dosis que se utilizaron en el estudio (0,5 - 3 µg/kg), las dosis de 1- 1,5 µg/kg (dosis administradas por vía sublingual o intravenosa) redujeron de manera efectiva los índices de comportamiento de agresión y agitación sin afectar seriamente a los comportamientos neutros.

50 **Conclusión:** el hidrocloruro de dexmedetomidina reduce diversos índices de agitación y agresión en el modelo residente intruso de ratas. La dosis de 1 -1,5 µg/kg redujo de manera efectiva los índices de comportamiento de agresión y agitación sin afectar seriamente a los comportamientos neutros. En el presente estudio, la eficacia de hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía sublingual se correlaciona con hidrocloruro de dexmedetomidina administrado por vía intravenosa a estas dosis (Tabla 6).

55 **Tabla 6: no se observaron diferencias significativas (es decir, efecto similar por vía sublingual e intravenosa) en la duración de los índices de comportamiento de agresión y agitación (persecución, mordedura, ataque, olfateo anogenital, latencia de ataque) en comparación entre vías sublingual e intravenosa de administración de hidrocloruro de dexmedetomidina a dosis de 1 y 1,5 µg/kg. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 sublingual frente a vías de administración intravenosas.**

Grupo	p valores obtenidos tras comparación estadística de vía de administración sublingual frente a intravenosa mediante la prueba t de Student				
	Duración (s)				
	Persecución	Mordedura	Ataque/lucha	Olfateo anogenital	Latencia de ataque
NC	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Vehículo	0,207	0,069	0,290	0,753	0,136
1 µg/kg	0,506	0,102	0,204	0,090	0,207
1,5 µg/kg	0,125	0,059	0,107	0,727	0,508

Basado en dosis de eficacia de 1-1,5 µg/kg en ratas, las dosis sublinguales equivalentes humanas se calculan en 0,161 µg/kg y 0,242 µg/kg. La dosis equivalente humana total para un humano de 60 kg sería 10 y 15 µg (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>).

**Ejemplo 3: estimación de dexmedetomidina (0.5-3 µg/kg) en plasma de rata mediante LC-MS/MS**

Objetivo: para estimar los **niveles de dexmedetomidina** en muestras de plasma de rata obtenidas tras la dosificación a animales por vía intravenosa y sublingual a dosis de 0,5, 1, 1,5 y 3 µg/kg.

Extracción de sangre: para determinar la concentración plasmática de dexmedetomidina se administró hidrocloruro de dexmedetomidina por vía sublingual e intravenosa en ratas ( $n=3$ ) a diferentes dosis (Formulación 4 ajustada a 0,5, 1, 1,5, 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Se extrajo sangre bajo anestesia leve de isoflurano del plexo retroorbital a los 0, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la dosificación. El plasma se separó y se almacenó a -80°C hasta que se analizó la concentración de dexmedetomidina.

## Materiales y métodos

## **Preparación de soluciones estándar**

Se preparó una solución madre estándar de hidrocloruro de dexmedetomidina mediante disolución de 1,358 mg de hidrocloruro de dexmedetomidina en 1358 µl de agua Milli-Q para obtener una concentración de 829,071 mg/ml. Se prepararon soluciones de trabajo de diferentes concentraciones utilizando un diluyente (metanol: agua (50:50) % v/v).

25 Se utilizó tolbutamida como patrón interno y se preparó su solución madre mediante disolución de 25 mg de tolbutamida en 1000  $\mu$ l de DMSO para obtener una concentración de 25 mg/ml. Se prepararon soluciones de trabajo de diferentes concentraciones utilizando un diluyente (acetonitrilo: aquar (50:50) % v/v).

Preparación de la solución para SPE y cromatografía: fase móvil A (10 mM de formato amónico, pH 3,50): se pesaron 0,6306 gms de formato amónico y se transfirieron a un frasco de reactivo de 1000 ml. A esto se añadieron 1000 ml de agua Milli-q y se ajustó el pH de la solución resultante a 3,5 utilizando ácido fórmico.

Fase móvil B: 100 % de acetonitrilo

35 Diluyente (metanol: agua (50:50) % v/v): se mezclaron 50 ml de metanol con 50 ml de agua Milli-q. La solución resultante se utilizó como diluyente.

Solución de lavado: se mezclaron 100 µl de amoniaco con 100 ml Milli-q. La solución resultante se utilizó como solución de lavado.

40 Disolvente de elución: se mezclaron 100 µl de ácido fórmico con 100 ml de acetonitrilo. La solución resultante se utilizó como solución de eluyente.

45 Métodos analíticos: las muestras se analizaron utilizando el sistema de HPLC Agilent 1290 Infinity II acoplado con el instrumento AB Sciex Triple Quad (API-5000). La separación cromatográfica se realizó utilizando la columna Agilent Zorbax Eclipse plus C18 (50\*2.1mm, 1,8 µm) en modo de gradiente. La fase móvil consistía en formato amónico 10 mM con pH 3,5 (fase móvil A) y 100 % de acetonitrilo (fase móvil B). La temperatura de la columna era 40°C y la tasa de flujo era 0,35 mL/min. El instrumento MS se operó en modo positivo (ESI+). Para el análisis se inyectaron 2 µL de muestra en el instrumento de LC-MS/MS. La temperatura del automuestreador era 7°C.

Se prepararon muestras de control de calidad (QC) de la siguiente manera según la Tabla 7:

**Tabla 7**

Dexmedetomidina conc (solución A) (ng/mL)	Volumen de solución A ( $\mu$ L)	Plasma en blanco ( $\mu$ L)	Volumen total ( $\mu$ L)	Conc. calibración final (pg/mL)	QC ID
1,114	2	48	50	44,571	LQC
371,424	2	48	50	14856,962	MQ C
928,560	2	48	50	37142,406	HQC

#### Preparación de muestra

5 Para la preparación de la muestra se utilizó la placa de 96 pocillos WCX SPE. Para la extracción se utilizaron 50  $\mu$ L de muestra de plasma. Junto con las muestras de estudio se procesaron también un conjunto de linealidad y dos conjuntos de controles de calidad (QC).

10 Pretratamiento de muestra: a 50  $\mu$ L de plasma se añadieron 10  $\mu$ L de solución de trabajo de tolbutamida (tolbutamida 250 ng/ml). Tras el mezclado se añadieron 50  $\mu$ L de solución tampón (formiato amónico 10 mM pH 3,5). El contenido se mezcló en vórtex y se cargó en una placa SPE preacondicionada.

#### ANÁLISIS POR LC-MS/MS

15 Después de colocar los cartuchos en la unidad SPE de presión negativa se acondicionaron mediante paso de 200  $\mu$ L de metanol al 100 % seguidos de 200  $\mu$ L de agua. Las muestras de plasma pretratadas se cargaron entonces en los cartuchos preacondicionados.

20 Después de la carga de muestras de plasma pretratadas se lavaron los cartuchos con 100  $\mu$ L de solución de amoniaco al 0,1 %. Finalmente se eluyó el analito reunido con 50  $\mu$ L de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Este paso se repitió dos veces para elución completa. El volumen final de eluyente era 100  $\mu$ L. A 100  $\mu$ L de eluyente se añadieron 50  $\mu$ L de formiato amónico 10 mM (pH 3,5), las muestras se mezclaron en vórtex y se transfirieron a una placa de muestra de HPLC de 96 pocillos (Agilent) y se enviaron para análisis por LC-MS/MS. Para el análisis por LC-MS/MS se inyectaron 2  $\mu$ L de muestra. Los patrones de calibración y los QC se procesaron del mismo modo realizado para muestras de estudio.

25 30 35 Las concentraciones plasmáticas medias de dexmedetomidina en diversas muestras de plasma de rata en diversos momentos se determinó mediante método de LC-MS/MS con el software Analyst 1.6.2 (Tabla 8 y Figuras 4A y 4B) con una curva de calibración en el rango de 0,011-53,061 ng/ml preparada en matriz de plasma de rata en blanco. La curva de calibración se ajustó mediante regresión lineal. Las concentraciones en el QC y las muestras de prueba (pg/mL) se obtuvieron a partir del software Analyst en base a la curva de calibración. Los criterios de aceptación para la curva de calibración y los QC son los siguientes: 1) al menos 75 % de los patrones de calibración distintos de cero se deben incluir en la curva de calibración con todas las concentraciones calculadas dentro de  $\pm$  20 % de desviación de las concentraciones nominales (excepto para el nivel más bajo de cuantificación, LLOQ, donde  $\pm$  20 % de desviación es aceptable). 2) El coeficiente de correlación ( $r$ ) de la curva de calibración debe ser mayor o igual que 0,99. 3) Al menos dos tercios (4 de 6) de las muestras de QC deben estar dentro de  $\pm$  20 % de error relativo (precisión).

**Resultados:**

Tabla 8: concentración media en plasma de rata tras administración sublingual o intravenosa de hidrocloruro de dexmedetomidina a dosis variables

Grupos de dosificación sublingual (I-IV)	Concentración media en pg/mL en diversos momentos tras la dosificación						Grupos de dosificación intravenosa (V-VIII)	Concentración en pg/mL en diversos momentos tras la dosificación					
	0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min		0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
I- Dex.HCl 0,5μg/kg SL	BLQ Q	48 ± 20,4	51 ± 29,1	87 ± 89,7	17 ± 0,7	BLQ	V- Dex.HC 1 0,5μg/kg i.v.	70 ± 7,2	46 ± 14,2	35 ± 4,9	19 ± 3,5	BLQ	
II- Dex.HCl 1μg/kg SL	BL Q	51 ± 44,7	47 ± 22,4	43 ± 13,5	13 ± 2,8	19 ± 7,07	VI- Dex.HC 1 1μg/kg i.v.	174 ± 12,5	90 ± 12,1	45 ± 1,7	63 ± 58,0	BLQ	
III- Dex.HCl 1,5μg/kg SL	BL Q	84 ± 37,7	27 ± 7,1	31 ± 5,5	37 ± 16,3	36 ± 6,36	VII- Dex.HC 1 1,5μg/kg i.v.	158 ± 56,1	114 ± 3,7	65 ± 11,9	31 ± 10,3	21 ± 8,89	
IV- Dex.HCl 3μg/kg SE	BL Q	71 ± 52,0	42 ± 13,0	160 ± 117,9	96 ± 21,5	93 ± 53,95	VIII- Dex.HC 1 3μg/kg i.v.	471 ± 24,9	266 ± 31,6	139 ± 18,0	84 ± 17,4	34 ± 9,61	

BLQ: por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo (LOQ: 0,05ng/ml)

SL: sublingual; i.v:intravenosa

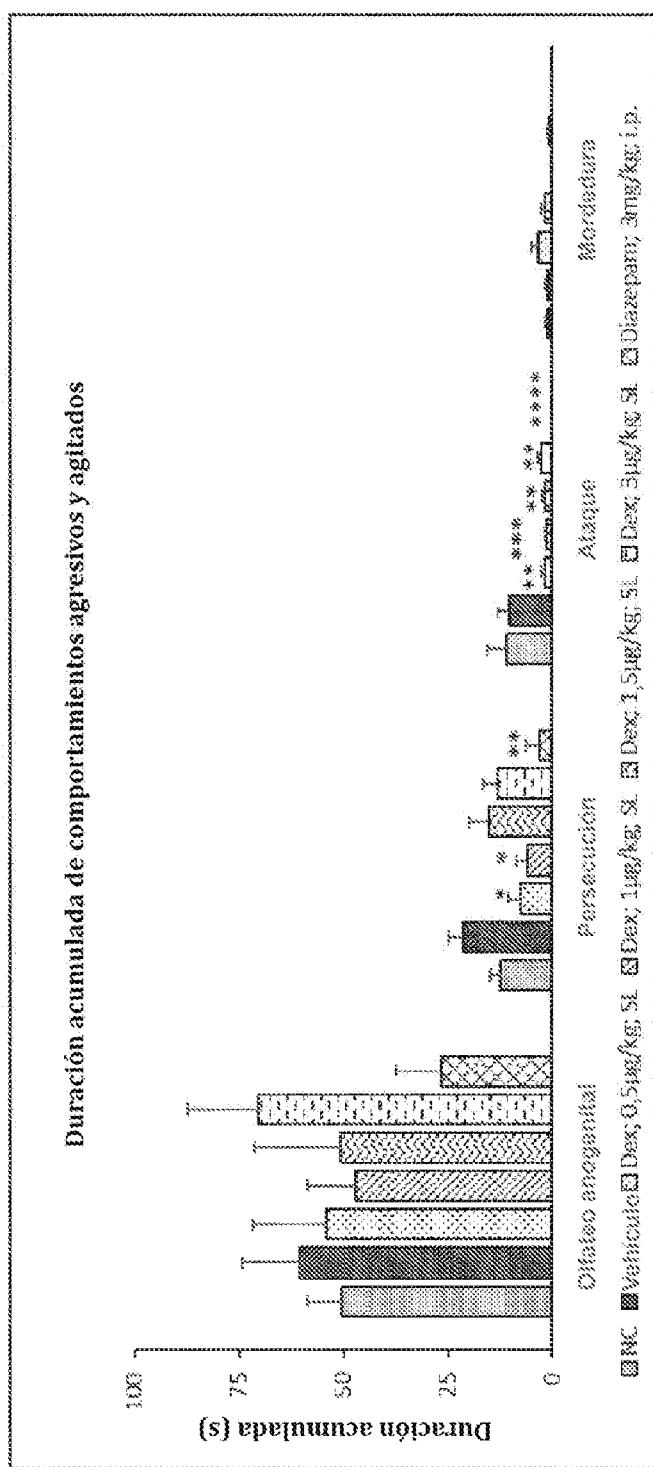
Datos expresados como media ± SD

**interpretación y conclusión**

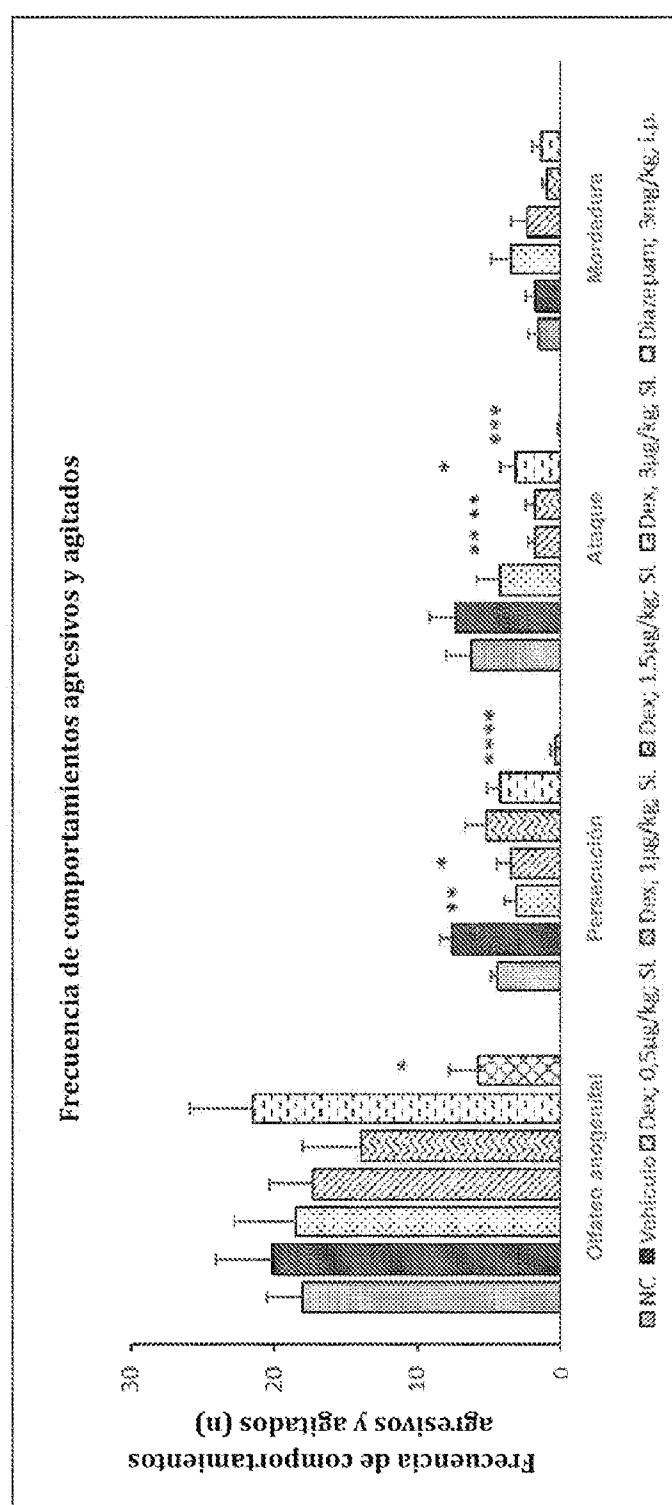
- 5 Tras la administración sublingual de hidrocloruro de dexmedetomidina se observó un efecto relacionado con la dosis sobre las concentraciones plasmáticas a dosis que oscilaban entre 0,5-3 μg/kg (Figura 4A, Tabla 8).
- 10 Tras la administración intravenosa de hidrocloruro de dexmedetomidina se observó un efecto relacionado con la dosis sobre las concentraciones plasmáticas a dosis que oscilaban entre 0,5-3 μg/kg (Figura 4B, Tabla 8).
- 15 Dosis de 1 y 1,5 μg/kg redujeron de manera efectiva diversos índices de agitación y agresión sin afectar seriamente a los comportamientos neutros. Las concentraciones plasmáticas después de la administración de una dosis de 1 μg/kg (a través de vía sublingual e intravenosa) entre 15 y 30 min (tiempo correspondiente al tiempo de respuesta de comportamiento observado en el estudio de eficacia; fármaco administrado 15 min antes del ensayo de comportamiento de agitación y animal observado durante 15 min) oscilan entre 43 ± 13,5 y 90 ± 12,1 pg/ml (Tabla 8). De modo similar, las concentraciones de plasma después de la administración de una dosis de 1,5 μg/kg (a través de vía sublingual e intravenosa) entre 15 y 30 min oscilan entre 27 ± 7,1 - 114 ± 1,7pg/ml (Tabla 8).

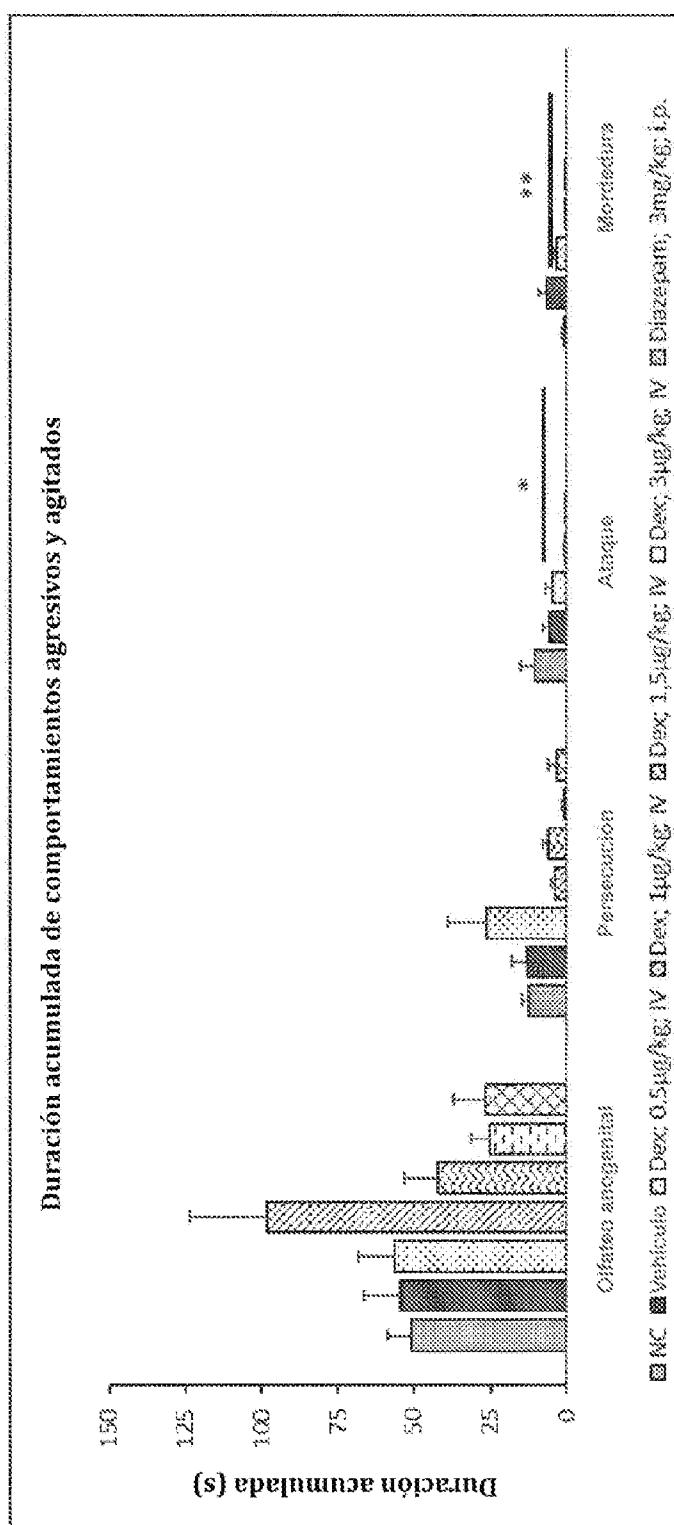
**REIVINDICACIONES**

- 5      1. Dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto humano con demencia, que comprende la administración sublingual a dicho sujeto de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una dosis de 3 microgramos a 100 microgramos.
- 10     2. Dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso según la reivindicación 1, en donde dicha dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía sublingual en una forma de dosificación seleccionada a partir del grupo formado por una película, una oblea, un parche, una pastilla, un gel, un aerosol, un comprimido y gotas líquidas.
- 15     3. Dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía sublingual como una película.
- 20     4. Una composición sublingual para uso en el tratamiento de la agitación en un sujeto con demencia, que comprende dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la administración de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es en una dosis de 3 microgramos a 100 microgramos.
- 25     5. La composición sublingual para uso según la reivindicación 4, en donde la forma de dosificación se selecciona a partir del grupo formado por una película, una oblea, un parche, una pastilla, un gel, un aerosol, un comprimido y gotas líquidas.
- 30     6. La composición sublingual para uso según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde dicha forma de dosificación es una película.
- 35     7. La dexmedetomidina o la composición sublingual para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la agitación incluye agresión.
- 40     8. La dexmedetomidina o la composición sublingual para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la agitación es agitación aguda.
9. La dexmedetomidina o la composición sublingual para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la agitación es agitación crónica.
10. La dexmedetomidina para uso según la reivindicación 3 o la composición sublingual para uso según la reivindicación 6, en donde la película es de naturaleza mucoadhesiva.
11. La dexmedetomidina o la composición sublingual para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la dexmedetomidina está presente como hidrocloruro de dexmedetomidina.

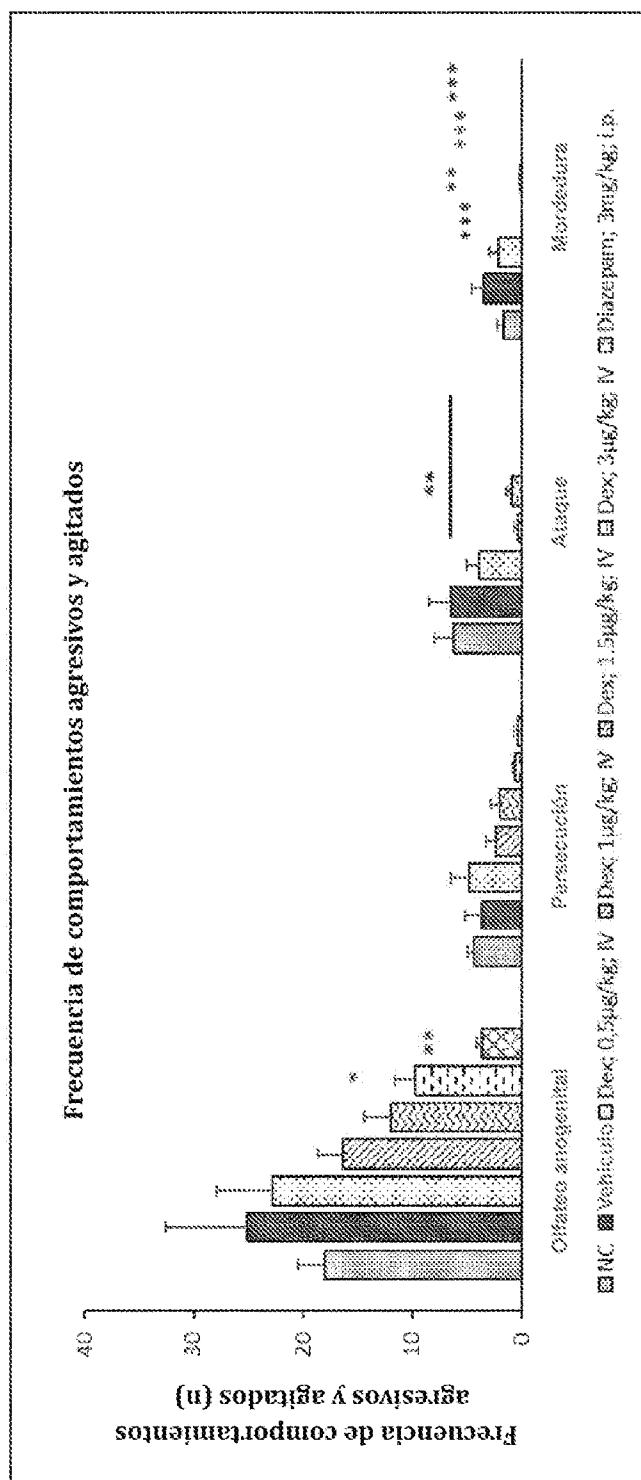


**Figura 1A. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5 - 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos agresivos y agitados.** Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

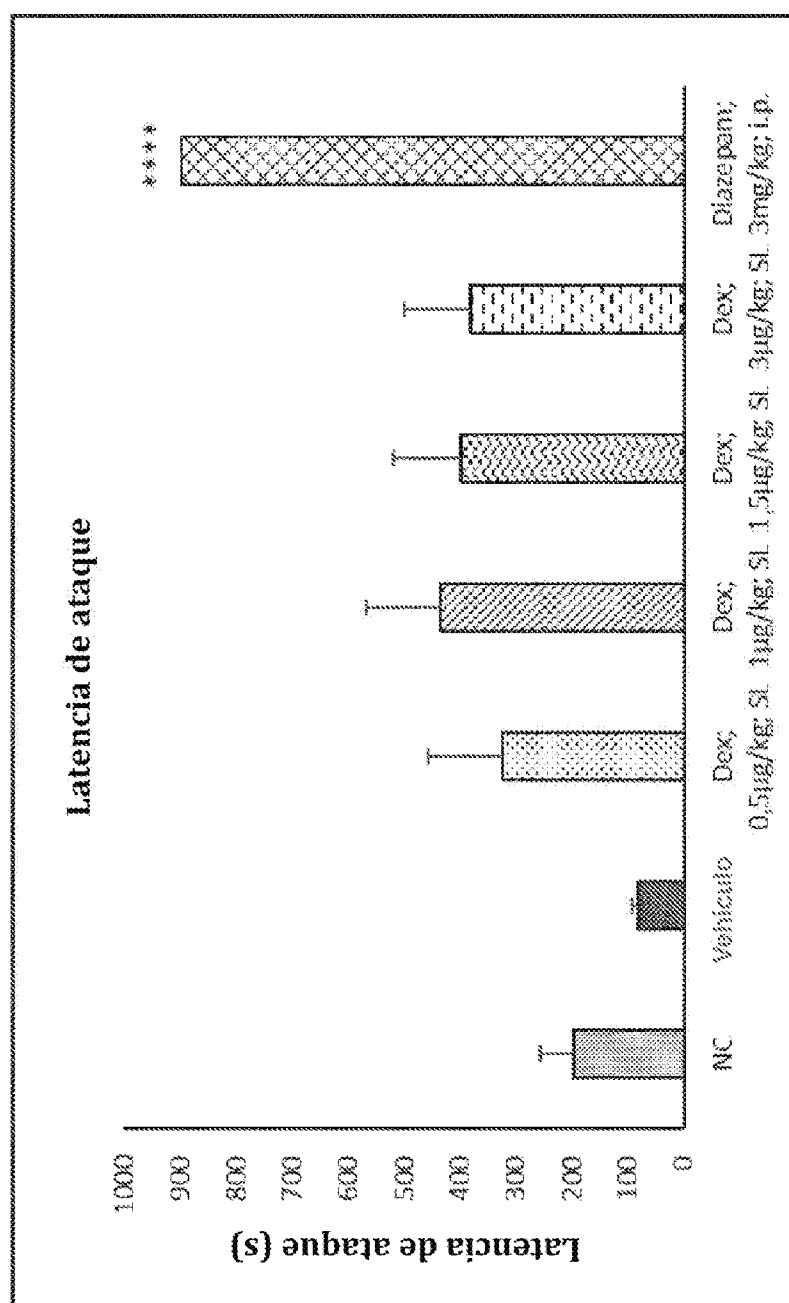




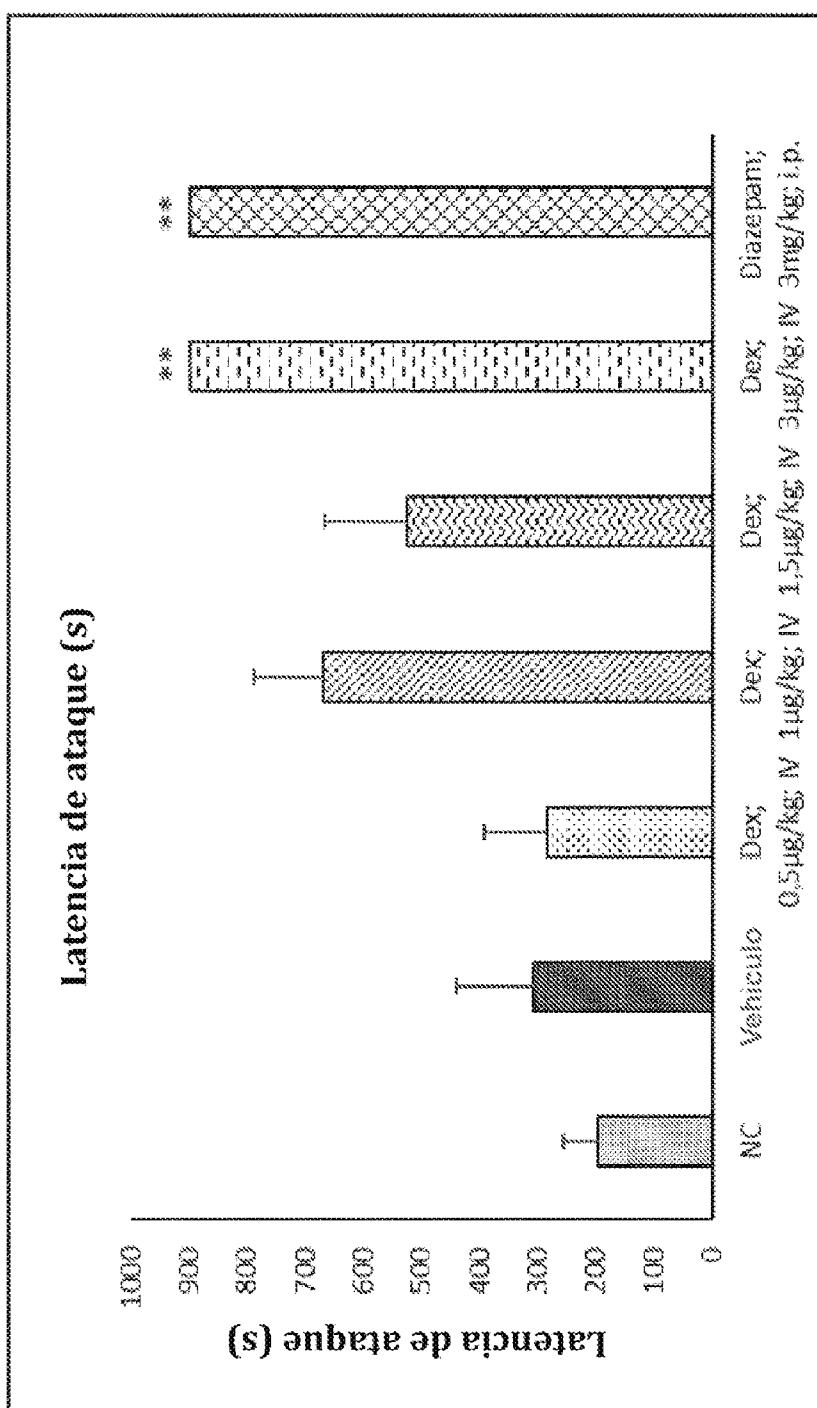
**Figura 1C. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5 – 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos agresivos y agitados.** Datos expresados como media ± SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

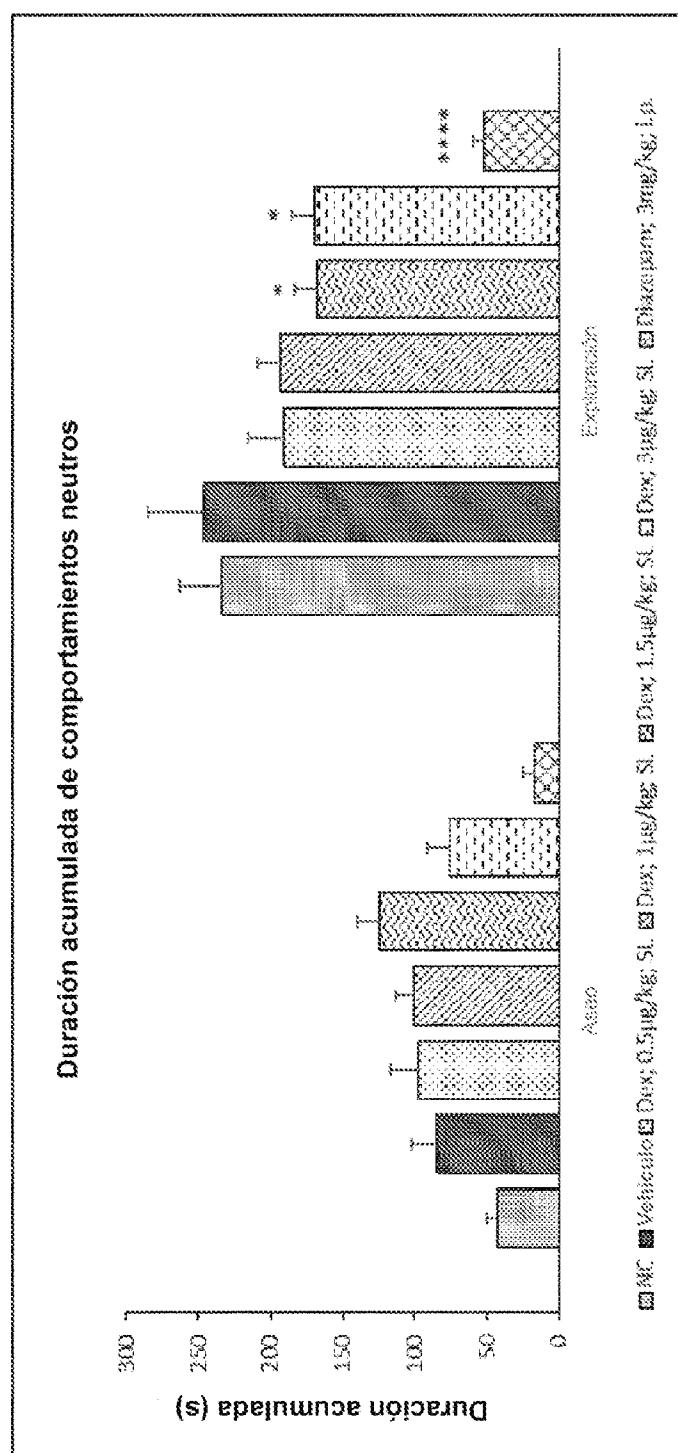


**Figura 1D. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5 – 3  $\mu$ g/kg) sobre la frecuencia de comportamientos agresivos y agitados.**  
 Datos expresados como media  $\pm$  SEM. ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc.  
 $*p<0,05$   $**p<0,01$ ,  $***p<0,001$  y  $****p<0,0001$  frente a controles de vehículo (vehículo).

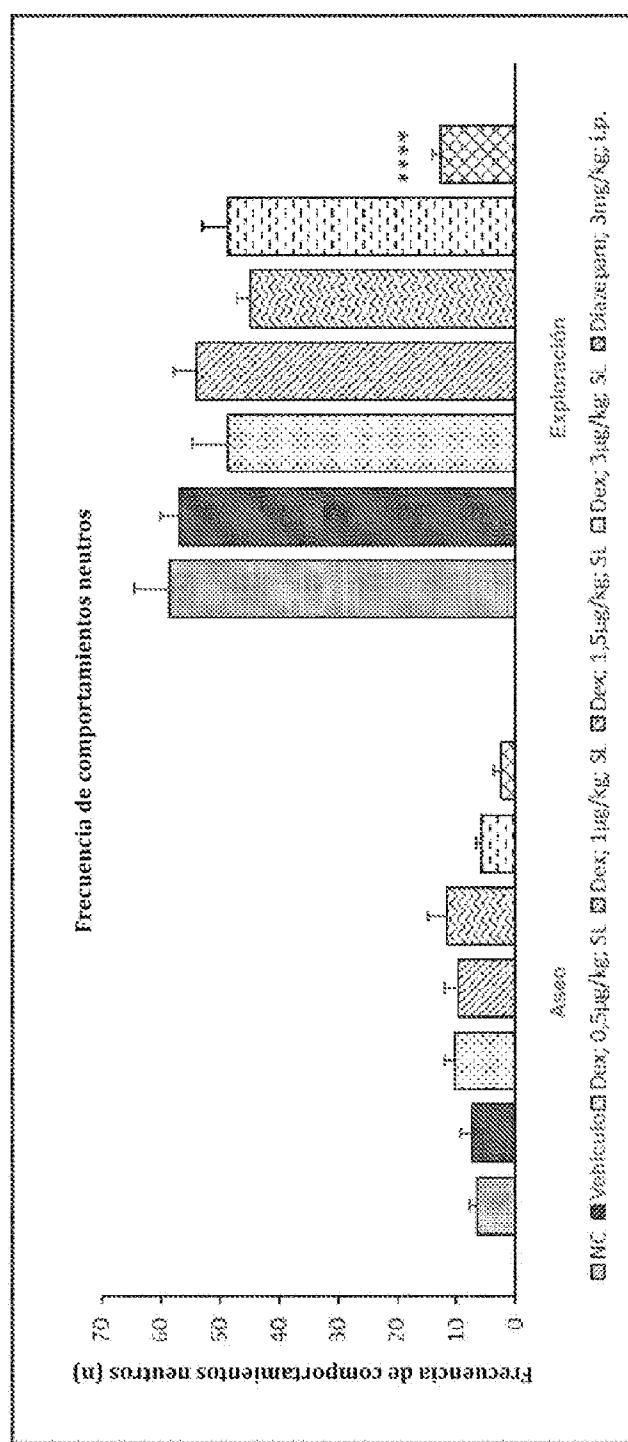


**Figura 2A. Efecto del hídrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0.5 - 3 µg/kg) sobre la latencia de ataque.** Datos expresados como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc.  
\*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).

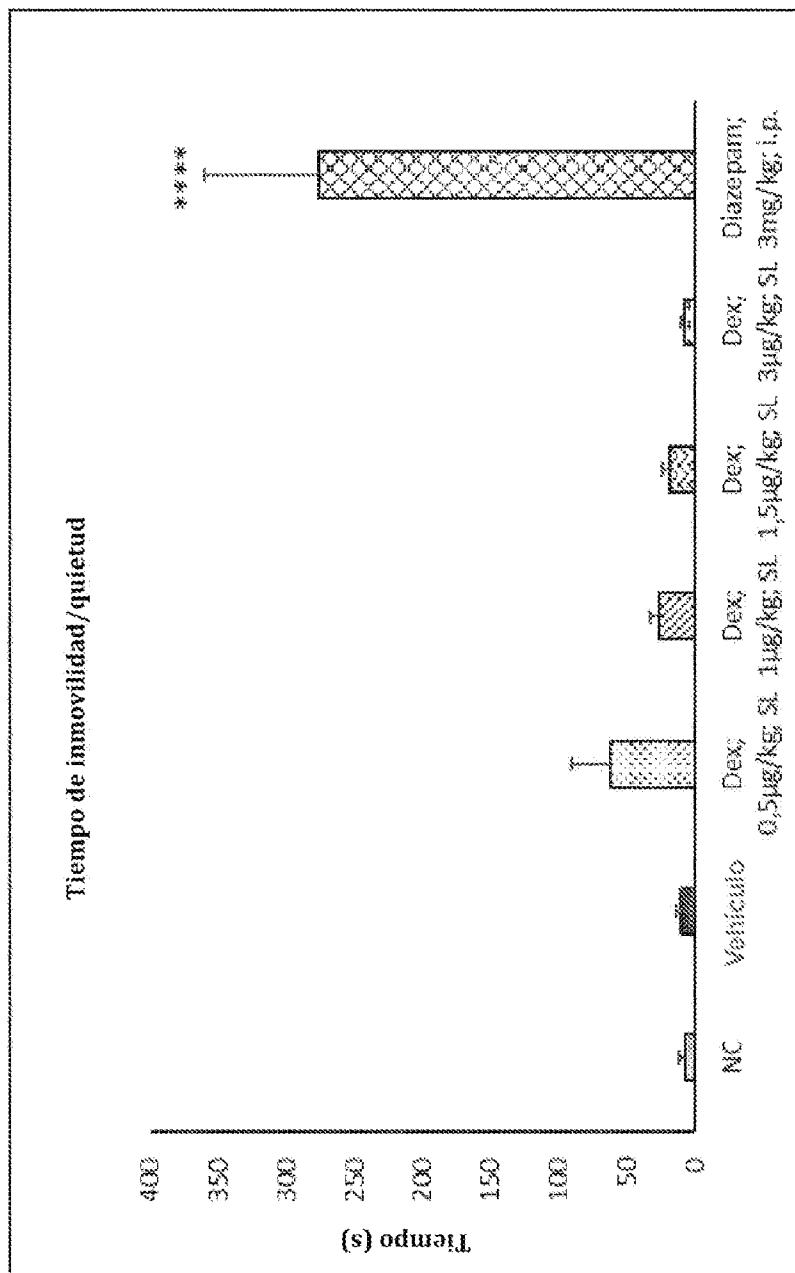




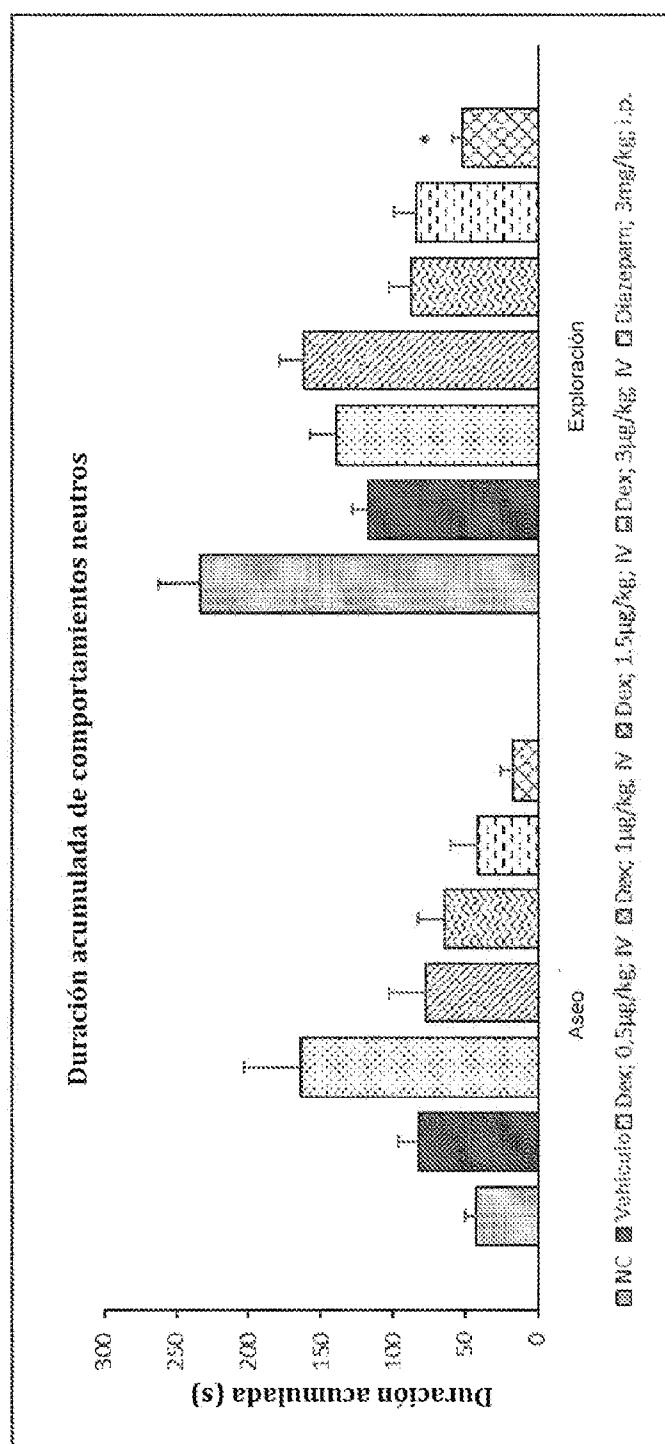
**Figura 3A. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5 - 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos neutros como el aseo y la exploración.** Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).



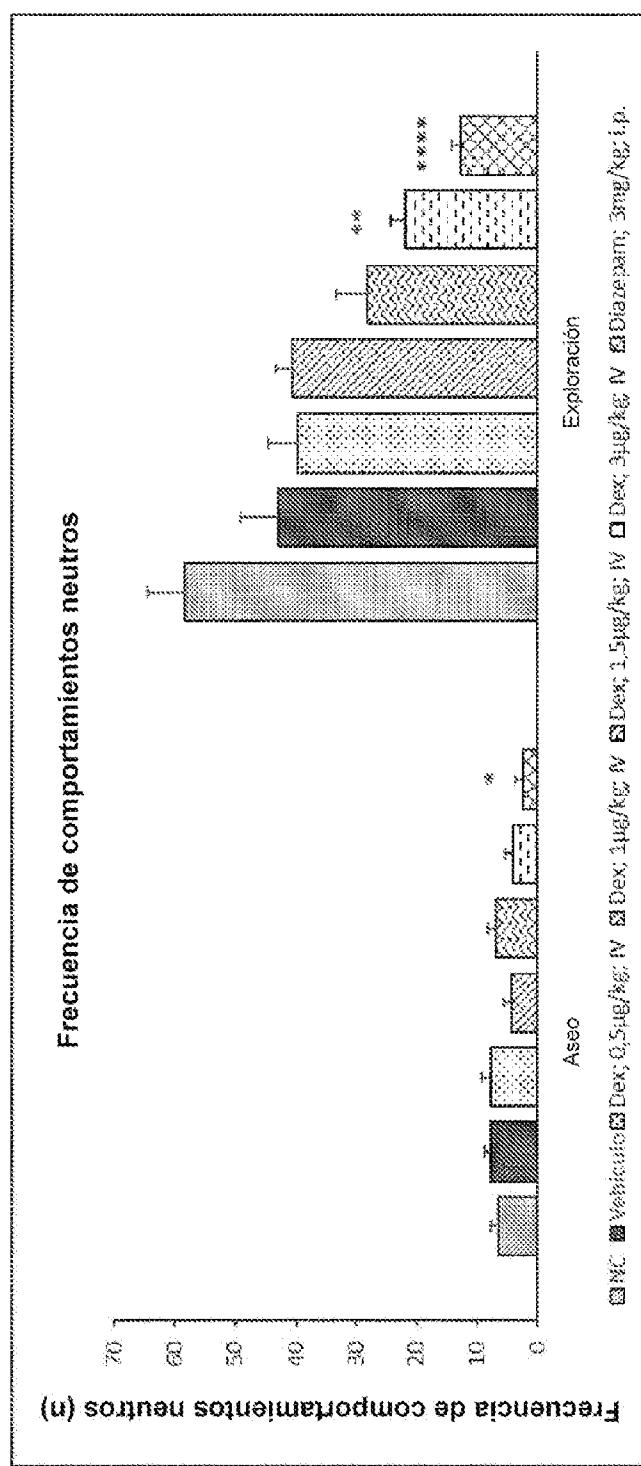
**Figura 3B. Efecto del hidrocloruro de desmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5 - 3 µg/kg) sobre la frecuencia de comportamientos neutros como el aseo y la exploración.**  
 Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).



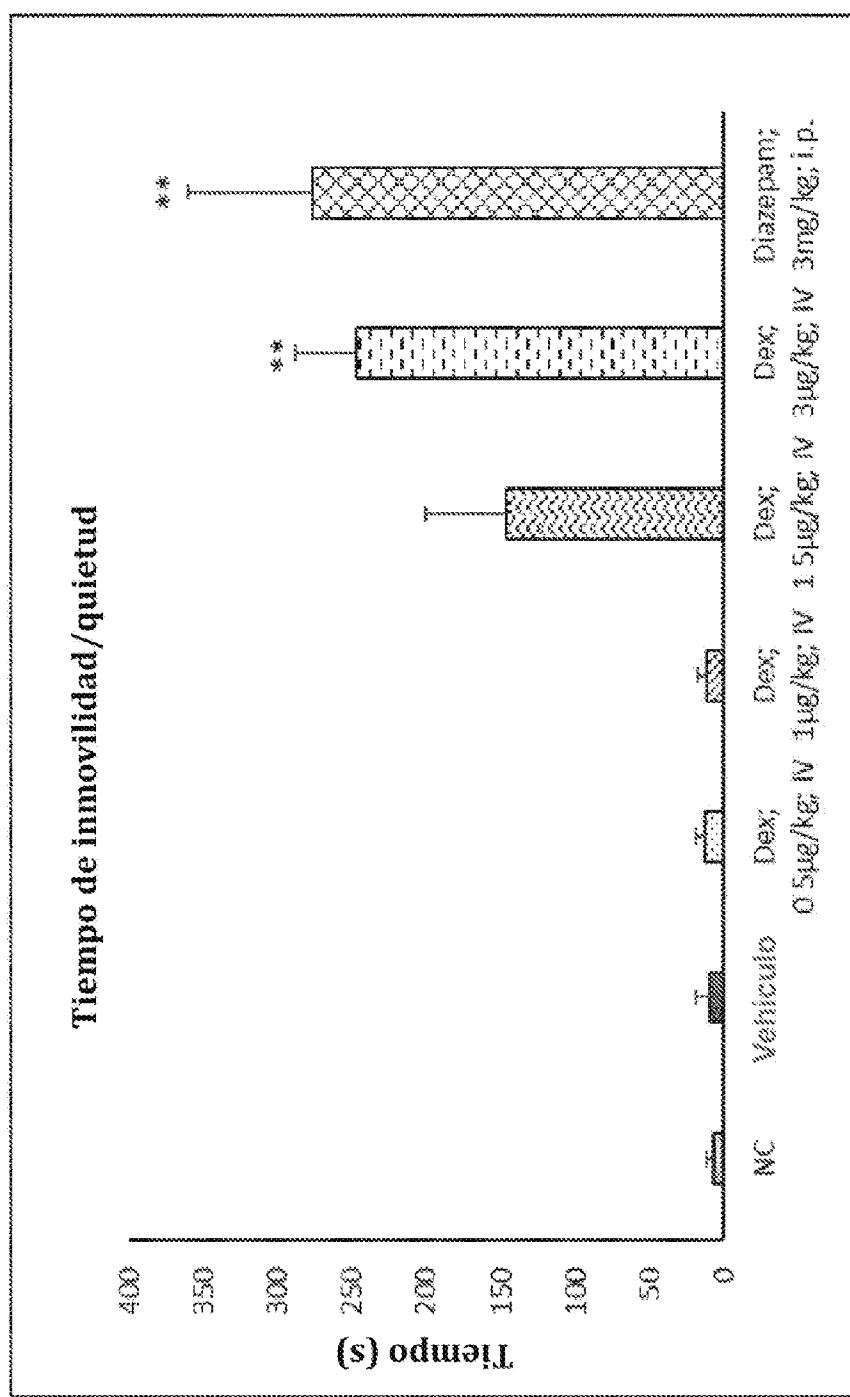
**Figura 3C. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía sublingual a dosis variables (0,5 - 3 µg/kg) sobre comportamientos neutros como el tiempo de inmovilidad/quietud.**  
 Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).



**Figura 3D. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5 – 3 µg/kg) sobre la duración acumulada de comportamientos neutros como el aseo y la exploración.** Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).



**Figura 3E. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5 – 3 µg/kg) sobre la frecuencia de comportamientos neutros como el aseo y la exploración.**  
 Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 y \*\*\*\*p<0,0001 frente a controles de vehículo (vehículo).



**Figura 3F. Efecto del hidrocloruro de dexmedetomidina (Dex) administrado por vía intravenosa a dosis variables (0,5 - 3 µg/kg) sobre comportamientos neutros como el tiempo de inmovilidad/quietud.** Datos expresados como media ± SEM. Los datos se expresan como media ± SEM. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett post-hoc. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  y \*\*\*\* $p<0,0001$  frente a controles de vehículo (vehículo).

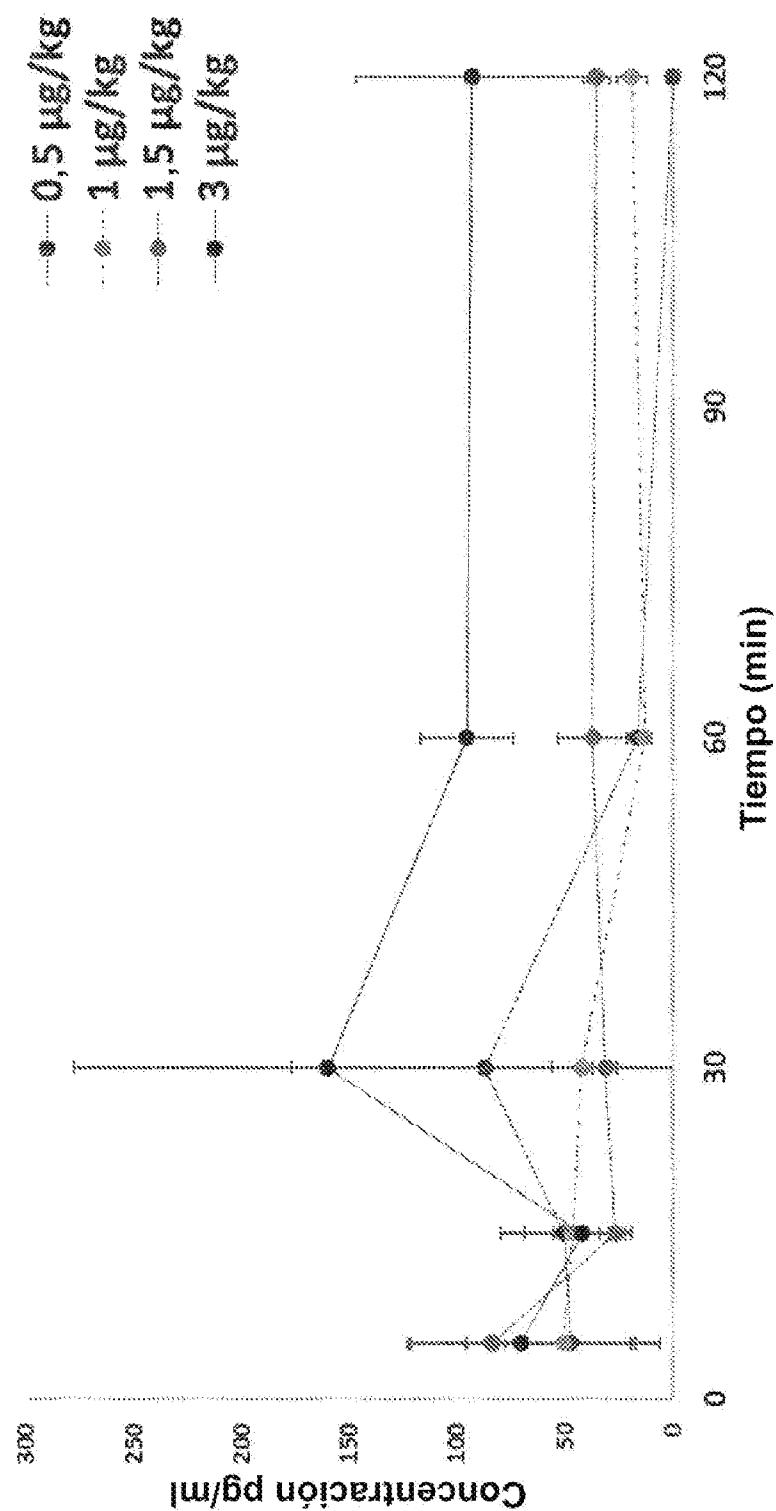


Figura 4A: concentraciones plasmáticas medias tras la administración sublingual (SL) de hidrocloruro de dexmedetomidina en ratas. Datos expresados como media  $\pm$  SD

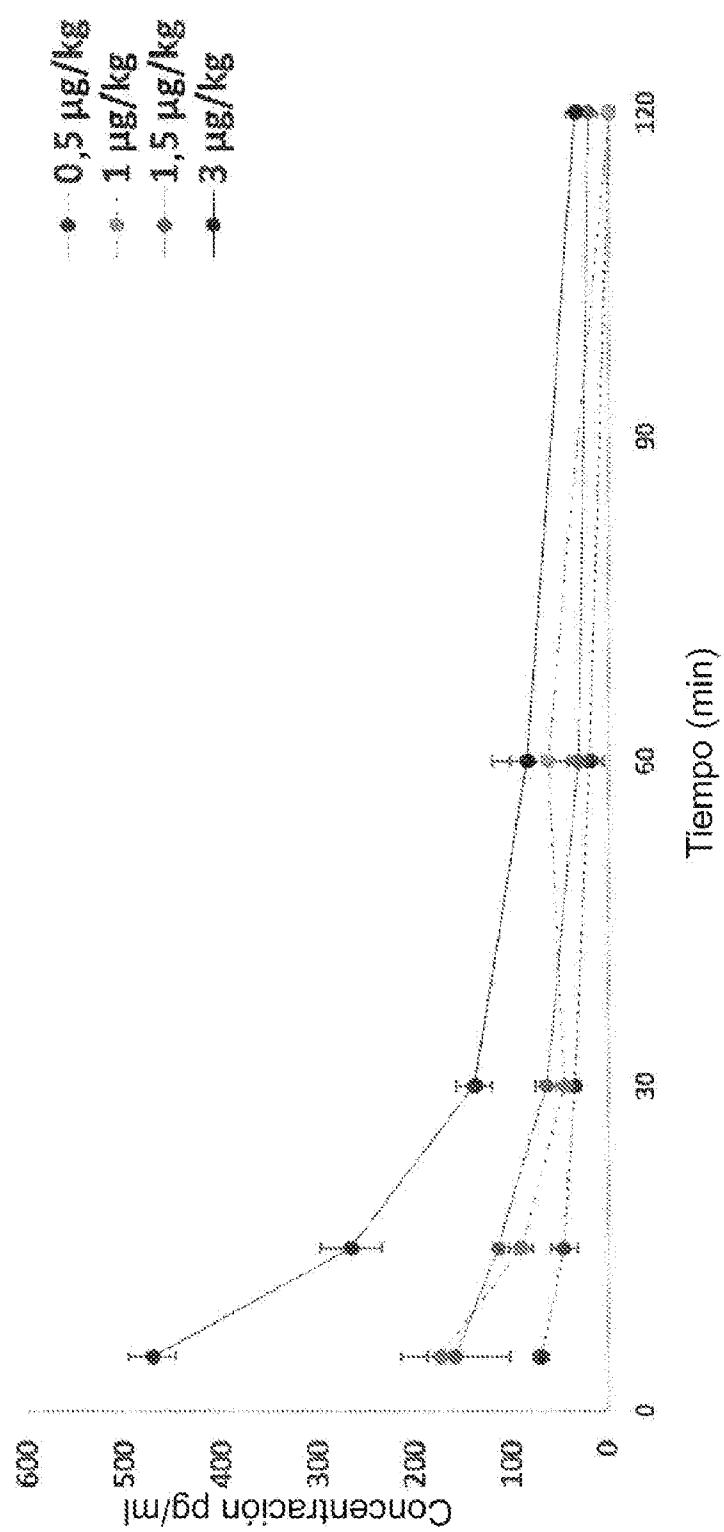


Figura 4B: concentraciones plasmáticas medias tras la administración intravenosa (IV) de hidrocloruro de dexmedetomidina en ratas. Datos expresados como media ± SD