

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка підтверджує пріоритет, згідно з Кодексом законів США §119 (е), патентної заявки США № 60/370,213, зареєстрованої 8 квітня 2002 р., і патентної заявки США № 60/370,245, зареєстрованої 8 квітня 2002 р., опис кожної з яких включений в цю заявку у вигляді посилання у всій його повноті.

Винахід стосується композицій, що містять водорозчинні проліки пропофолу, і способів введення таких проліків, включаючи способи індукування і підтримання подовжених періодів седації.

Пропофол (2,6-діізопропілфенол) являє собою низькомолекулярне похідне фенолу, яке широко застосовують у якості снодійного або седативного засобу для внутрішньовенного застосування у введенні і підтриманні наркозу або седативного ефекту у людей та тварин. Його корисні властивості у якості анестезуючого засобу включають: зручність застосування внутрішньовенним шляхом, швидке настання і вихід з наркозу, швидке виведення з організму і такий профіль побічних ефектів, що робить його переважним порівняно з іншими ін'єкційними анестезуючими засобами, такими як барбітурати.

Застосування ін'єкційних анестезуючих засобів взагалі, і, зокрема, пропофолу у введенні і підтриманні загального наркозу отримало широке визнання в області анестезії за останні 15 років. За науковими повідомленнями, внутрішньовенний наркоз пропофолом має декілька переваг перед попередніми способами, наприклад, більш прийнятне введення, оскільки пацієнтам не треба боятися масок, задусення або непереносного запаху летких анестезуючих засобів; швидке і прогнозоване відновлення після анестезії; простота регулювання глибини анестезії шляхом регулювання внутрішньовенної дози пропофолу; знижена ймовірність виникнення негативних реакцій порівняно з інгаляційними анестетиками; а також знижена дисфорія, нудота і блювання після виходу з наркозу (Padfield N.L., Introduction, History and Development, in: Padfield N.L. (Ed.) Ed., Total Intravenous Anesthesia, Butterworth Heinemann, Oxford 2000).

На додаток до седативної і анестезуючої дії, пропофол має ряд інших властивостей, корисних для біологічного і медичного застосування. Наприклад, описана його протиблювотна дія (McCollum J.S.C. et al., Anesthesia 43 (1988) 239), протиепілептична дія (Chilvers C.R., Laurie P.S., Anesthesia 45 (1990) 995) і протизудна дія (Borgeat et al., Anesthesiology 76 (1992) 510). Протиблювотна і протизудна дія звичайно проявляються при субгіпнотичних дозах, тобто, при дозах, що зумовлюють нижчі концентрації пропофолу у плазмі, ніж потрібні для седативного ефекту або для наркозу. З іншого боку, протиепілептична дія спостерігається в широкому діапазоні концентрацій у плазмі (Borgeat et al., Anesthesiology 80 (1994) 642). Крім того, було зроблене припущення, що пропофол, завдяки його протикислювальним властивостям у біологічних системах, може бути корисним у лікуванні запальних захворювань, зокрема, запальних захворювань з респіраторним компонентом, і у лікуванні нейронних ушкоджень, пов'язаних з нейродегенерацією або травмою. Вважається, що такі захворювання пов'язані з виробленням видів бактерій, що реагують з киснем, і тому вони піддаються лікуванню антиоксидантами (див., наприклад, патент США 6,254,853, Hendler et al.).

Пропофол звичайно виготовляють для клінічного застосування у вигляді масляної емульсії у воді. Препарат має обмежений термін придатності і виявив схильність до бактеріального або грибового забруднення, що зумовлює випадки пост-хірургічних інфекцій (Bennett S.N. et al., N. Eng. J. Med. 333 (1995) 147). Внаслідок густо-білого кольору препарату бактеріальне або грибове забруднення не може бути виявлене простим візуальним оглядом ампули.

Пропофол не тільки має низьку водорозчинність, але також викликає біль на ділянці ін'єкції, який часто доводиться полегшувати за допомогою місцевих анестетиків (Dolin S.J., Drugs and Pharmacology, in: N. Padfield, Ed., Total Intravenous Anesthesia, Butterworth Heinemann, Oxford 2000). Внаслідок його виготовлення у складі ліпідної емульсії, його внутрішньовенне застосування також пов'язане з небажаною гіпертригліцеридемією у пацієнтів, особливо у пацієнтів, що отримували довготривале вливання (Fulton B. і Sorkin E.M., Drugs 50 (1995) 636). Препарат у вигляді ліпідної емульсії також створює труднощі для його спільного застосування з іншими внутрішньовенними лікарськими засобами. Будь-які фізичні зміни препарату, наприклад, зміна розміру ліпідної краплі, може привести до змін у фармакологічних властивостях лікарського засобу і викликати побічні ефекти, такі як емболія легенів.

Також при застосуванні пропофолу для анестезії описана значна кількість випадків асфіксії, що є, очевидно, залежною від дози, швидкості ін'єкції і премедикації (Reves, J.G., Glass, P.S.A., Lubarsky D.A., Non-barbiturate Intravenous Anesthetics. In: R.D. Miller et al., Eds, Anesthesia. 5<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000). Респіраторних наслідків застосування таких доз пропофолу, що викликають наркоз, включаючи зниження дихального об'єму і асфіксію, зазнають до 83% пацієнтів (Bryson et al., Drugs 50 (1995) at 520). Відомо також, що дози пропофолу, які викликають наркоз, спричиняють помітний гіпотензивний ефект, що є залежним від дози і концентрації в плазмі (Reves et al., вище). Гіпотензія, пов'язана з піковими рівнями в плазмі пропофолу після швидкої ін'єкції ударної дози, іноді потребує застосування керованих інфузійних насосів або розділення ударної дози наркозу на декілька менших поступово зростаючих доз. Крім того, короткий період несвідомості, зумовлений ударними дозами наркозу, робить пропофол придатним лише для коротких медичних операцій. На підставі усіх цих причин, пропофол для введення і/або підтримання наркозу звичайно повинен використовуватися у специфічному для кожного конкретного пацієнта режимі під наглядом анестезіолога, і лікарі-анестезіологи часто вважають його непридатним для амбулаторного застосування.

На додаток до застосування у введенні і підтриманні наркозу, пропофол успішно використовують у якості седативного засобу разом із місцевою або регіонарною анестезією у свідомих пацієнтів. Його седативні властивості також використовують у діагностичних операціях, що є дискомфортними для свідомих пацієнтів, наприклад, при колоноскопії або при візуалізуючих процедурах. Пропофол використовують у якості седативного засобу для дітей, яких піддають діагностичним візуалізуючим процедурам або променевої терапії. Одна з нещодавніх розробок стосується такого застосування пропофолу для отримання седативного ефекту, що регулюється пацієнтом. Пацієнти віддають перевагу цій методиці, і вона є ефективним способом надання седативної дії, застосовуваного анестезіологом.

Порівняно із седативними засобами, що широко застосовуються, такими як мідазолам або інші, пропофол

забезпечує подібний або кращий седативний ефект, що визначають шляхом оцінки якості седативного ефекту і/або проміжку часу, коли пацієнти зазнавали необхідних рівнів седативного ефекту (див. Fulton B. and Sorkin E.M., Drugs 50 (1995) 636). Швидше відновлення і подібна або менша амнезія, пов'язана з пропофолом, роблять його привабливою альтернативою іншим седативним засобам, особливо для пацієнтів, що потребують лише короткого седативного ефекту. Проте, внаслідок можливості гіперліпідемії, пов'язаної з препаратами пропофолу, що застосовуються на цей час, а також розвитку звикання до його седативних ефектів, корисність пропофолу для пацієнтів, що потребують більш тривалого ефекту, не так добре визначена. На підставі усіх цих причин, існує клінічна необхідність у водних, стабільних препаратах безпечних седативних або снодійних засобів, застосовуваних шляхом ін'єкцій або вливань.

Отримання водорозчинних і стабільних пролінів пропофолу, описане у патенті США 6,204, 257 Stella et al., дає можливість пристосувати їх для вирішення описаних вище проблем і дослідити фармацевтичні переваги водних проліків пропофолу при наданні і підтриманні седативного ефекту і наркозу у пацієнтів. Проліки за винаходом відрізняються від пропофолу тим, що 1-гідроксигрупу пропофолу замінюють групою фосфонооксиметильного ефіру:



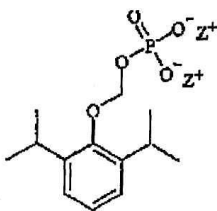
(Z = Водень, іон лужного металу або амін)

Не вдаючись в теорію, можна зробити припущення, що проліки зазнають гідролізу під дією лужних фосфатаз поверхні ендотеліальних клітин з вивільненням пропофолу.

У патенті Stella показано, що проліки мають високу стабільність при рівнях pH, придатних для виготовлення фармацевтичних композицій, і швидко розкладаються *in vivo* у фізіологічних умовах.

У першому аспекті винахід стосується способу індукування або підтримання загального наркозу у суб'єкта, що потребує такого стану. Спосіб включає введення щонайменше однієї ін'єкції ударної дози сполуки Формули I:

Формула I



або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому кожний Z незалежно один від одного вибирають з групи, що включає водень, іон лужного металу та амін. Сполуку застосовують у кількості від >10 до ~50 мг/кг ваги тіла.

В іншому аспекті винахід стосується способу індукування або підтримання загального наркозу. Цей спосіб включає введення ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, та введення другого анестезуючого або седативного засобу.

В наступному аспекті винахід стосується способу індукування або підтримання загального наркозу у суб'єкта. Цей спосіб включає введення сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, у першій кількості, достатній для забезпечення втрати свідомості, та введення сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, у другій кількості, достатній для підтримання втрати свідомості.

Винахід також стосується способу надання суб'єкту седативного ефекту. Цей спосіб включає введення суб'єкту, що потребує такого ефекту, парентеральної ін'єкції ударної дози сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, у кількості від ~2 мг/кг до ~15 мг/кг.

В іншому аспекті спосіб забезпечення седації у суб'єкта включає введення суб'єкту, що потребує такої седації, парентерального вливання сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, у кількості від ~5 до ~25 мг/хв.

В наступному аспекті винаходу спосіб забезпечення седації включає введення суб'єкту, що потребує такої седації, ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, та введення другого анестезуючого або седативного засобу.

В наступному аспекті винаходу спосіб лікування щонайменше одного розладу, вибраного з групи, що включає епілептичний стан, нудоту або блювоту, зуд, патологічні респіраторні стани, пов'язані з окислювальним пошкодженням тканин, та патологічні стани із запальним компонентом, включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В наступному аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає анестетичну кількість сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, другий анестезуючий або седативний засіб та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає ефективну для протиблювотної дії кількість сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, другий протиблювотний засіб та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

В наступному аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає ефективну для протизудної дії кількість сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, другий протизудний засіб та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Короткий опис малюнків

На Рис.1 показані середні виміряні концентрації у плазмі пропофолу, отримані після внутрішньовенних вливань за цільовою концентрацією пропофолу (ліва панель), та концентрації пропофолу після вливань О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі ("проліків"; права панель) у суб'єктів-людей. Це дослідження було проведене на дев'яти добровольцях чоловічої статі для демонстрації корисності вливання водного розчину О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі для індукування та підтримання загального наркозу.

На Рис.2 показані середні результати BIS-індексу (біспектрального індексу) та показники за шкалою OAA/S, а також виміряні концентрації у плазмі пропофолу, отримані після внутрішньовенних вливань за цільовою концентрацією О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі у суб'єктів-людей. Це дослідження було проведене на дванадцяти здорових добровольцях для демонстрації корисності вливання водного розчину О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі для індукування та підтримання седатії у свідомому стані.

На Рис.3 показані середні зміни в BIS-індексі добровольців-людей, що отримали ударну дозу 20 мг/кг О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі (AQ 20 мг/кг) порівняно з добровольцями-людьми, що отримали швидке вливання пропофолу, розраховане на отримання еквівалентного піку BIS-індексу (еквівалент дипривана, 2,8мг/кг). Діаграма показує, що застосування проліків може забезпечити настання седатії та наркозу з такою ж швидкістю, що й при застосуванні пропофолу, але їх ефект є тривалішим та відрізняється більш поступовим зникненням.

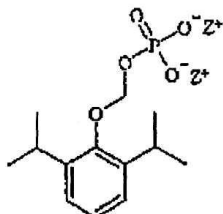
На Рис.4 показані середні зміни в BIS-індексі добровольців-людей, що отримували ін'єкції ударних доз 5-30мг/кг О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі. Методика цього дослідження описана у прикладі 3.

Детальний опис винаходу

Було виявлено, що рівень пропофолу у плазмі після вливань проліків пропофолу є значно ефективнішим у пригніченні активності ЕЕГ (електроенцефалограми) та забезпеченні снодійного ефекту у суб'єктів-людей, ніж рівень пропофолу у плазмі після вливань самого пропофолу (Рис.3). Прекрасні та несподівані властивості проліків у якості засобу для вливань також були продемонстровані їх здатністю швидко індукувати та підтримувати седатію у свідомому стані у суб'єктів-людей, яка може швидко регулюватися за рахунок змінення швидкості вливання.

Згідно з першим варіантом здійснення винаходу, загальний наркоз індукують або підтримують у суб'єкта шляхом парентерального вливання проліків пропофолу у кількості, достатній для забезпечення і/або підтримання втрати свідомості. Проліки являють собою сполуку формули I:

Формула I



або її фармацевтично прийнятну сіль, де кожний Z незалежно один від одного вибирають з групи, що включає водень, іон лужного металу та амін. Кожний Z переважно являє собою іон лужного металу, зокрема, іон натрію.

Сполука формули I може бути застосована окремо або спільно з одним або більше додаткових активних засобів, наприклад, снодійних, знеболюючих, протизапальних, амнезійних, міорелаксантів та седативних засобів.

Необмежуючі приклади таких додаткових засобів включають мідазолам, фентаніл, меперидин та пропофол. Такі додаткові активні засоби можуть бути введені у склад фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, або можуть бути застосовані у вигляді окремих фармацевтичних препаратів. Композиція може включати сполуку формули I та один або більше додаткових анестезуючих або седативних засобів, необмежуючі приклади яких включають мідазолам, фентаніл, меперидин та пропофол.

Якщо сполуку формули I вводять суб'єкту шляхом парентерального вливання для підтримання загального наркозу, типовий діапазон придатних доз становить від ~10 мг/хв до ~35 мг/хв, більш типовий - від ~15 мг/хв до ~30 мг/хв, та ще більш типовий - від ~15 мг/хв до ~20 мг/хв.

В іншому варіанті здійснення винаходу у суб'єкта індукують або підтримують протягом тривалого періоду часу седатію у свідомому стані. Седатія може бути індукована або може підтримуватися шляхом введення ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. Фахівцям у відповідній області медицини буде зрозуміло, що на практиці для цього варіанту здійснення може бути застосований будь-який придатний шлях введення. Шляхи введення, придатні для цього аспекту винаходу, включають, наприклад, пероральне та парентеральне введення, при цьому парентеральне введення є переважним. Придатні шляхи парентерального введення включають, наприклад, підшкірний, внутрішньом'язовий та, переважно, внутрішньовенний. Способи застосування, придатні для цього аспекту винаходу, включають однократні ін'єкції ударних доз сполуки формули I або безперервні вливання, які можуть здійснюватися протягом тривалих періодів часу. Тривалість вливання буде зумовлена медичним призначенням таких вливань та індивідуальними потребами суб'єкта, у залежності від обставин. Відповідні рівні доз для індукування або

підтримання седації у суб'єкта в свідомому стані шляхом однократної або багаторазових ін'єкцій ударних доз становлять від ~ 2 мг/кг до менш ніж 15 мг/кг, та більш переважно від ~ 5 мг/кг до ~ 10 мг/кг. Індукування седації у суб'єкта в свідомому стані шляхом ін'єкції ударної дози сполуки формули I може потребувати вищої дози, ніж підтримання вже присутньої седації у свідомому стані.

Так, наприклад, седація у свідомому стані може бути індукована у пацієнта ін'єкцією ударної дози від ~7,5 мг/кг до ~10 мг/кг і потім підтримуватися додатковими ін'єкціями ударної дози від ~2 до ~4 мг/кг. Якщо седація у свідомому стані має бути індукована або повинна підтримуватися шляхом парентерального вливання, відповідні швидкості вливання сполуки формули I звичайно становлять від ~5мг/хв до ~25 мг/хв, більш типово від ~7 мг/хв до ~20 мг/хв, та ще більш типово від ~7 мг/хв до ~15 мг/хв. Як і у випадку введення шляхом ін'єкцій ударних доз, швидкості вливання для індукування седації у свідомому стані можуть бути вище, ніж швидкості для підтримання седації. Так, наприклад, седація у свідомому стані може бути індукована у пацієнта вливанням зі швидкістю від ~7 мг/хв до ~25 мг/хв, а потім підтримуватися вливанням зі швидкістю від ~5 мг/хв до ~15 мг/хв.

Тривалі періоди седації у свідомому стані бажані, наприклад, при процедурах, які можуть спричиняти неприємні відчуття, наприклад, візуалізуючі дослідження, під час яких суб'єктів включають у вузьку ЯМР-камеру на тривалі періоди часу; колоноскопія; хірургічні операції під спінальною анестезією; хірургія ока та ін.

Як засоби для вливань, сполуки формули I мають відмінні властивості, і їх введення суб'єкту шляхом вливання, як буде зрозуміло фахівцям, може здійснюватися кількома шляхами. Наприклад, сполука може вводитися через внутрішньовенну "крапельницю". В альтернативі, можуть бути використані інфузійні насоси з електронним управлінням. У залежності від медичного призначення вливань та від індивідуальних потреб суб'єкта, швидкість вливання може час від часу регулюватися. Наприклад, суб'єкт, що потребує седації, в ході медичної процедури може потребувати підвищеної або зниженої швидкості вливання для відповідного регулювання глибини седації. Суб'єкт, що потребує наркозу, наприклад, може спочатку отримати сполуку формули I у вигляді ударної дози або при високій швидкості вливання для досягнення швидкої втрати свідомості, а потім - при зниженій швидкості вливання для підтримання несвідомого стану під час медичної процедури; глибина наркозу, знов-таки, може регулюватися шляхом підвищення або зниження швидкості вливання. Наприклад, для збільшення глибини наркозу у несвідомого суб'єкта швидкість вливання може бути підвищена до ~500 мг/хв на короткий період часу.

Варіації у швидкості вливання для даної процедури можуть бути заздалегідь визначені завдяки використанню програмованих інфузійних насосів змінної швидкості. Тому можливе досягнення у суб'єктів прогнозованих або фактичних рівнів сполуки формули I (або пропופолу, що вивільняється з неї) у плазмі або місцевих концентрацій відповідно до вимог медичної процедури. Інфузійні насоси змінної швидкості також можуть бути застосовані для такого введення сполуки формули I, що управляється пацієнтом. Введення, що управляється пацієнтом, може бути, наприклад, корисне для свідомих пацієнтів, що потребують седації, для контролю нудоти та блювоти, наприклад, післяхірургічної або пов'язаної з хіміотерапією при лікуванні раку, та для контролю локалізованого або загального важковилікового зуду, пов'язаного із сверблячими станами.

Фахівцям буде зрозуміло, що сполуки формули I, які є корисними для індукування та підтримання наркозу та седації, як описано вище, також будуть корисними для лікування інших медичних станів, відомих як такі, що піддаються лікуванню пропופолом. Тому наступний аспект винаходу стосується способу пригнічення нудоти та блювоти у суб'єкта, в якому сполуку формули I вводять суб'єкту у кількості, достатній для пригнічення нудоти та блювоти. Цей аспект винаходу особливо корисний для застосування у випадках, коли суб'єкт страждає на нудоту та блювоту, пов'язану з хіміотерапією при лікуванні раку, або коли суб'єкт страждає на післяопераційну нудоту та блювоту. Спосіб застосування сполуки у цьому аспекті винаходу включає ін'єкцію ударної дози або вливання з постійною або змінною швидкістю, як описано вище. Сполуки можуть вводитися пероральним або парентеральним шляхом, при цьому парентеральний, особливо внутрішньовенний шлях, є переважним. В цьому аспекті винаходу сполуки формули I переважно вводять у субгіпнотичних дозах, тобто, концентрації пропופолу у плазмі, що досягаються після введення сполуки формули I, не викликають втрати свідомості, і, якщо суб'єкт також не потребує седації, переважно не викликають седації. Наприклад, якщо нудота або блювота має лікуватися шляхом парентерального вливання сполуки формули I, відповідні типові швидкості вливання будуть становити від ~1 мг/хв до ~20 мг/хв, більш типові - від ~2 мг/хв до ~15 мг/хв.

У наступному аспекті винахід стосується способу лікування зуду, пов'язаного із сверблячим станом у суб'єкта, в якому сполуку формули I вводять суб'єкту у кількості, достатній для запобігання, полегшення, або пригнічення локалізованого або загального зуду. Спосіб застосування сполуки у цьому аспекті винаходу включає ін'єкцію ударної дози або вливання з постійною або змінною швидкістю, як описано вище. Сполуки можуть вводитися пероральним або парентеральним шляхом, при цьому парентеральний, особливо внутрішньовенний шлях, є переважним. В цьому аспекті винаходу сполуки формули I переважно вводять у субгіпнотичних дозах, тобто, концентрації пропополу у плазмі, що досягаються після введення сполуки формули I, не викликають втрати свідомості, і, якщо суб'єкт також не потребує седації, переважно не викликають седації. Наприклад, якщо зуд, пов'язаний із сверблячим станом, має лікуватися шляхом парентерального вливання сполуки формули I, відповідні типові швидкості вливання будуть становити від ~ 1 мг/хв до ~20 мг/хв, більш типові - від ~ 2 мг/хв до ~15 мг/хв.

Сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, може бути застосована для лікування суб'єктів, що страждають на епілептичний стан. Суб'єкту, що потребує такого лікування, вводять дозу сполуки формули I у кількості, достатній для запобігання, пригнічення або полегшення епілептичного стану. Цей варіант здійснення винаходу особливо корисний для лікування status epilepticus. Придатні дози для лікування пацієнтів, що страждають на епілептичний стан, можуть змінюватися від субгіпнотичних доз, описаних вище, до вищих, гіпнотичних доз, відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Індивідуальні придатні дози можуть бути визначені фахівцями, зокрема, на основі рекомендацій, наведених тут. Наприклад, придатну дозу для несвідомого пацієнта у стані status epilepticus можна визначити та відповідним чином регулювати на основі спостереження за судомною активністю мозку на електроенцефалограмі, аналогічно способам, описаним

нижче у Прикладі 1. Наприклад, якщо епілептичний стан має лікуватися однократною або багаторазовими ін'єкціями сполуки формули I, відповідні типові дози становлять від ~ 0,1 мг/кг до 40 мг/кг, звичайно від ~ 1 мг/кг до ~30 мг/кг, та найчастіше від ~ 5 мг/кг до ~20 мг/кг ваги тіла. Наприклад, якщо епілептичний стан має лікуватися парентеральним вливанням сполуки формули I, відповідні типові швидкості вливання становлять від ~ 1 мг/хв до ~30 мг/хв, звичайно від ~ 2 мг/хв до ~20 мг/хв.

У наступному аспекті винахід стосується способу інгібування окислення біологічного матеріалу, в якому матеріал піддають контакту з ефективною кількістю сполуки формули I.

Винахід також стосується способу лікування патологічного стану із запальним компонентом у пацієнта, в якому пацієнтові вводять фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I. Цей варіант здійснення винаходу особливо корисний для лікування патологічного стану нервової системи, що включає запальний компонент.

У наступному аспекті винахід стосується способу лікування патологічного респіраторного стану у пацієнта, в якому пацієнтові вводять фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, визначеної вище. Цей варіант здійснення винаходу особливо корисний при патологічних респіраторних станах, пов'язаних з окислювальним пошкодженням тканин.

У наступному аспекті винахід стосується способу лікування, в якому сполуку формули I, визначену вище, вводять суб'єкту у комбінації з цитостатичним хімотерапевтичним засобом, та в якому суб'єкт страждає на рак.

Дози, описані вище, є приблизними і не повинні розглядатися як обмеження винаходу. Фахівцям буде зрозуміло, що при визначенні дози до уваги повинні прийматися багато факторів, що впливають на дію лікарського засобу, включаючи вік, стать, дієту та фізичний стан суб'єкта.

Методи хімічного синтезу проліків пропофолу формули I з пропофолу описані у патенті США 6,204,257 Stella et al., опис якого включений в цю заявку у вигляді посилання. Проліки пропофолу формули I є водорозчинними та можуть бути виготовлені у вигляді водних розчинів або інших зручних фармацевтичних композицій. Такі композиції можуть містити ефективну кількість сполуки формули I у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів, розріджувачів і/або допоміжних речовин. Будь-яке фармацевтично прийнятне водне середовище може бути використане для виготовлення фармацевтичних складів, наприклад, стерильна вода, фізіологічний розчин або суміш води та органічного розчинника, такого як пропіленгліколь, етанол тощо. Концентрація проліків у складі найчастіше становить від ~ 0,5 до ~20% (ваг./об.), переважно від ~ 1 до ~10%.

Склад також може містити антиоксидант для уникнення або зниження окислювального розкладення проліків на водонерозчинні сполуки. У випадку застосування антиоксиданта його концентрація найчастіше становить від ~ 0,1 до ~1% (ваг./об.). Можуть бути використані різноманітні антиоксиданти, включаючи моногіліцерол, глутатіон, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, комплексони металів, такі як ЕДТА, та інші антиоксиданти.

Якщо композиції призначені для парентерального застосування, розчини переважно повинні бути виготовлені таким чином, щоб їх тоничність, тобто, осмотичний тиск, по суті був таким самим, як у нормальних фізіологічних рідинах, для того щоб уникнути здуття після введення або швидкого поглинання композиції внаслідок різниці концентрацій іонів у композиції і у фізіологічних рідинах. Якщо необхідно, може бути введений модифікатор тоничності у придатній кількості, яка може бути визначена досвідченим фахівцем на основі дослідів за стандартними методиками. У випадку застосування модифікатора тоничності його кількість складає від ~0,1 до ~1% (ваг./об.). Придатні модифікатори тоничності включають хлорид натрію, гліцерин, борну кислоту, хлорид кальцію, декстрозу, хлорид калію та інші.

pH препарату переважно підтримують на рівні, що забезпечує довготривалу стабільність препарату при кімнатній температурі. У більшості випадків придатна pH становить від ~7 до ~10, переважно щонайменше ~8,5. Розчин може бути буферизований із використанням стандартного буфера, ефективного у діапазоні pH 7-10, наприклад, карбонатного, фосфатного, боратного або гліцинового. Один з переважних буферів являє собою триметамін (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол), відомий як TRIS. Кількість буфера, необхідна у цьому випадку, складає від ~10 до ~25 ммоль.

Препарат може також включати інші компоненти. Наприклад, у випадку багаторазової пляшечки препарат може містити консервант, такий як бензиловий спирт. Препарат також може містити допоміжні розчинники, такі як поліетиленгліколь (PEG 200, PEG 400), пропіленгліколь і/або етанол. Концентрації допоміжних розчинників можуть варіюватися у широкому діапазоні, найчастіше від 0 до ~20%.

Препарати можуть випускатися, наприклад, у скляних пляшечках, заздалегідь заповнених шприцах або в ампулах. Препарати можуть вводитися за допомогою стандартних розріджувачів розчинів для внутрішньовенних ін'єкцій, наприклад, D5W, нормального сольового розчину або лактованого розчину Рінгера.

Виявилося, що однократні ударні дози водорозчинних проліків формули I забезпечують втрату свідомості по суті з тією ж швидкістю, що й рівноцінне швидке вливання пропофолу. Виявилося, що однократні ударні дози сполук формули I не викликають болю на ділянці ін'єкції та забезпечують відносно тривалий період несвідомості. Крім того, виявилося, що введення сполук формули I рідше приводить до випадків апное та інших побічних ефектів, звичайно пов'язаних із використанням пропофолу. Ці фактори сприяють можливості введення відповідних концентрацій сполук формули I у вигляді однократних, ударних доз, що є ефективними для індукування наркозу.

Концентрація проліків у препараті змінюється у залежності від їх конкретного призначення та звичайно становить від ~0,5 до ~20% (ваг./об.), більш типово від ~ 1 до ~10%. Переважним способом введення однократної ударної дози є внутрішньовенна ін'єкція.

Загальний наркоз може бути індукований у суб'єкта введенням однократної ударної дози сполуки формули I у кількості, достатній для забезпечення втрати свідомості. Подібним чином, загальний наркоз може підтримуватися у суб'єкта введенням однократної або багаторазових ін'єкцій ударних доз сполуки формули I. Придатні ефективні ударні дози звичайно становлять від ~10 до ~50 мг/кг ваги тіла. Нижня межа діапазону

придатної дози для загального наркозу звичайно буде становити дещо вищу величину порівняно з дозами, потрібними для седації у свідомому стані. Таким чином, хоча індивідуальна реакція пацієнта на дію лікарського засобу буде залежати від багатьох факторів, як зрозуміло досвідченим фахівцям, дози, використовувані для індукування або підтримання загального наркозу, переважно становлять вище 10 мг/кг. Типові переважні діапазони включають від >10 мг/кг до ~40 мг/кг, частіше від ~15 мг/кг до ~30 мг/кг ваги тіла. Індукування загального наркозу шляхом ін'єкції ударної дози може потребувати вищої дози, ніж підтримання наркозу наступними ін'єкціями ударних доз. Так, наприклад, ударна доза від ~15 мг/кг до ~30 мг/кг може бути використана для забезпечення втрати свідомості у пацієнта, а після цього загальний наркоз може підтримуватися ін'єкціями ударних доз від ~10 мг/кг до ~20 мг/кг. Численні фактори можуть впливати на дію ліків та повинні прийматися до уваги при визначенні дози, включаючи вік, стать, дієту та фізичний стан пацієнта. Досвідченому фахівцеві буде нескладно визначити без зайвих досліджень відповідні схеми введення проліків пропофолу. Дози та режими введення не мають якихось специфічних обмежень. Таким чином, препарат може бути введений будь-яким придатним шляхом, переважно парентеральним. Придатні шляхи парентерального введення сполуки формули I включають, без обмежень, підшкірний, внутрішньом'язовий та, переважно, внутрішньовенний.

Доза сполуки формули I для введення однократної ін'єкції ударної дози може змінюватися з метою досягнення різної тривалості седації у несвідомому або свідомому стані, якої вимагає конкретна медична процедура або індивідуальні медичні потреби пацієнта. Наприклад, якщо потрібна тривалість несвідомості ~25 хвилин, суб'єкт може отримати однократну внутрішньовенну ударну дозу ~20 мг/кг сполуки формули I. Якщо, наприклад, потрібна тривалість несвідомості ~45 хвилин, внутрішньовенна ударна доза може бути збільшена до ~25 мг/кг. З іншого боку, для індукування седації у свідомому стані на період ~15-25 хвилин може бути використана ін'єкція ~10 мг/кг. Шляхом варіювання ударної дози сполуки формули I досвідчений фахівець може змінювати тривалість седації у несвідомому і/або свідомому стані у даного суб'єкта відповідно до медичної процедури, для якої її індукують. Додаткові варіації можуть бути здійснені шляхом спільного застосування додаткових лікарських засобів. Так, наприклад, якщо пацієнту має бути наданий седативний ефект ударною дозою 5-10 мг/кг сполуки формули I, глибина та тривалість седації може бути змінена шляхом спільного застосування опіатних анальгетиків, таких як меперидин або фентаніл. Придатна доза фентанілу для спільного застосування може становити від ~0,1 до ~3 мкг/кг ваги тіла, переважно від ~0,5 до ~2, більш переважно ~1,5 мкг/кг.

Однократна ударна доза сполуки формули I є ефективною для лікування нудоти або блювоти, зокрема післяопераційної нудоти та блювоти (ПОНБ), та нудоти і блювоти, пов'язаної з хіміотерапією при лікуванні раку. Для досягнення протиблювотного ефекту проліки переважно вводять у субгіпнотичних дозах, тобто, концентрації пропофолу у плазмі, що досягаються після введення проліків, не викликають втрати свідомості, і, якщо суб'єкт також не потребує седації, переважно не викликають седації. Приблизні ударні дози для ін'єкції сполуки формули I, що пригнічують нудоту або блювоту, становлять від ~0,1 мг/кг до ~15 мг/кг, переважно від ~1 мг/кг до ~10 мг/кг, та більш переважно від ~1 мг/кг до ~5 мг/кг. Препарати для лікування нудоти або блювоти можуть вводитися будь-яким придатним шляхом, та переважно вводяться парентерально. Придатні способи парентерального введення включають, без обмежень, підшкірний, внутрішньом'язовий та, переважно, внутрішньовенний.

Однократна ударна доза сполуки формули I також є ефективною для лікування зуду. Фармацевтичні композиції для лікування зуду включають ефективну кількість сполуки формули I, достатню для запобігання або пригнічення зуду, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Такі композиції можуть застосовуватися будь-яким придатним шляхом, та переважно застосовуються внутрішньовенно. Проліки переважно вводять у субгіпнотичних дозах, тобто, концентрації пропофолу у плазмі, що досягаються після введення сполуки формули I, не викликають втрати свідомості, і, якщо суб'єкт також не потребує седації, переважно не викликають седації. Приблизні ударні дози ін'єкції сполуки формули I для лікування зуду становлять від ~0,1 мг/кг до ~15 мг/кг, переважно від ~1 мг/кг до ~10 мг/кг, та більш переважно від ~1 мг/кг до ~5 мг/кг. Препарати для лікування зуду можуть застосовуватися будь-яким придатним шляхом, та переважно застосовуються внутрішньовенно. Придатні способи парентерального введення включають, без обмежень, підшкірний, внутрішньом'язовий та, переважно, внутрішньовенний.

Фармацевтичні композиції за винаходом також ефективні для забезпечення протиблювотного ефекту у суб'єкта. Придатні типові протиблювотні композиції містять ефективну кількість сполуки формули I, другий протиблювотний засіб та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Допоміжні протиблювотні засоби, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях за винаходом, добре відомі фахівцям і включають, без обмежень, антихолінергічні засоби, антигістамінергічні засоби, бутирофенони, фенотіазини, каннабіноїди, бензаміди, глюкокортикоїди, бензодіазепіни та серотонергічні антагоністи.

Специфічні протиблювотні засоби включають, наприклад, атропін, гіосцин, дифенгідрамін, прохлорперазин, хлорпромазин, галоперидол, дроперидол, тетрагідроканнабінол, метоклопрамід, триметобензамід, дексаметазон, лоразепам та одансетрон.

Крім того, фармацевтичні композиції за винаходом ефективні для забезпечення протизудного ефекту у суб'єкта. Придатні типові протизудні композиції містять ефективну кількість сполуки формули I, другий протизудний засіб та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Допоміжні протизудні засоби, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях за винаходом, добре відомі фахівцям і включають, наприклад, антигістаміни та кортикостероїди.

Інші активні компоненти можуть бути присутні у препаратах за винаходом або можуть застосовуватися спільно з ними. Додаткові активні компоненти включають, без обмежень, снодійні, знеболюючі, протизапальні, амнезійні, міорелаксанти та седативні засоби. Необмежуючі приклади включають тіопентон, метогекситон, діазепам, мідазолам, кетамін, етомідат, пропофол, дроперидол, морфін, петидин, фентаніл, меперидин, алфентаніл, суфентаніл та реміфентаніл. Придатні кількості таких активних компонентів можуть бути визначені фахівцями за допомогою не більш ніж стандартних експериментів.

Препарати можуть випускатися, наприклад, у скляних пляшечках, заздалегідь заповнених шприцах або в ампулах. Препарати можуть вводитися за допомогою стандартних розріджуючих розчинів для внутрішньовенних ін'єкцій, наприклад, D5W, нормального сольового розчину або лактованого розчину Рінгера.

#### Приклади

Наступні приклади наведені для більш детального пояснення винаходу. Ці приклади повинні розглядатися лише як ілюстративні, а не обмежуючі. 2%-ний водний розчин О-фосфоноксиметил-пропофолу виготовляли у вигляді композиції, представленої нижче у Таблиці 1.

Таблиця 1

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	2% (20 мг/мл)
Хлорид натрію	0,4%
Моногліцерин	0,5%
TRIS, за стандартом USP (триметамін)	20 ммоль
pH	9±0,5

#### Приклад 1

Цей приклад порівнює ефекти внутрішньовенних вливань за цільовою концентрацією (ВЦК) пропофолу та О-фосфоноксиметилпропофолу динатрієвої солі (AQUAVAN™) на електричну активність мозку та свідомість здорових добровольців чоловічої статі. У 20-мл пляшечці приготували стерильний розчин, що містив 20 мг/мл AQUAVAN™ та 0,4% ваг. NaCl. pH розчину відрегулювали до 8,6±0,4 з використанням HCl або NaOH, у залежності від потреби.

Дев'ять добровольців чоловічої статі (віком від 19 до 35 років, вагою тіла від 70 до 86 кг) отримували пропофол у вигляді вливань за цільовою концентрацією (ВЦК) при трьох різних цільових концентраціях протягом 60 хвилин. Після 14-денного періоду вимивання ті самі добровольці отримували ВЦК-вливання AQUAVAN™ з ідентичними цільовими концентраціями пропофолу ("перевернутий" план експерименту). Схема вливання включала лінійно підвищувану концентрацію пропофолу до 5 мкг/мл протягом перших 20 хвилин, цільову концентрацію 3 мкг/мл протягом наступних 20 хвилин та цільову концентрацію пропофолу у плазмі 1,5 мкг/мл протягом наступних 20 хвилин. Через 60 хвилин вливання припиняли.

ЕЕГ записували з використанням системи CATEEMO, а аналіз даних виконували на основі відведень О<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>. Усіх суб'єктів тестували кожні 1,5 хвилини на втрату та відновлення свідомості (LOC та ROC), а також на втрату та відновлення рогівкового рефлексу (LOCR та ROCR). Зразки артеріальної крові відбирали через заздалегідь визначені інтервали часу протягом 240 хвилин після початку вливання. Концентрації у плазмі AQUAVAN™ та пропофолу вимірювали, користуючись валідованим методом аналізу LC/MS/MS та валідованим методом аналізу HPLC-FL (див. Рис. 1).

При підвищенні концентрацій у плазмі пропофолу обидві групи показали зниження медіанної частоти спектра (MPF) в ЕЕГ та зсув від  $\alpha$ -діапазон-домінованої ЕЕГ у бік  $\delta$ -діапазон-домінованої ЕЕГ. Хоча в обох групах були досягнуті схожі концентрації пропофолу у плазмі, але спостерігалось більше зниження MPF для пропофолу в плазмі, отриманого з вливання AQUAVAN™, порівняно з пропофолом у плазмі, отриманим з вливання пропофолу, і цей ефект тривав довше після того, як вливання були припинені.

Клінічні параметри також ілюструють ефективність вливань AQUAVAN™: Суб'єкти, що отримували вливання AQUAVAN™, показали настання наркозу приблизно у той самий час після початку вливання, що й суб'єкти, які отримували вливання пропофолу. Ефекти AQUAVAN™ також були більш тривалими, ніж ефекти пропофолу, як показано нижче у таблиці 2:

Таблиця 2

Час (хв.) до:	AQUAVAN™	Пропофол
LOC	9±2	13±2
LOCR	16±5	19±6
ROCR	46±15	32±10
ROC	73±13	47±10

#### Приклад 2

У цьому прикладі показані ефекти вливань за цільовою концентрацією (ВЦК) AQUAVAN™ на рівні уваги та седатії здорових добровольців. Стерильний розчин AQUAVAN™ готували, як описано вище у Прикладі 1.

Досліджували шістьох добровольців жіночої статі (віком 28±3 років, вагою 57±4 кг) та шістьох чоловічої статі (віком 32±6 років, вагою 78±9 кг). ВЦК-вливання AQUAVAN™ протягом 2 годин забезпечило адекватну седатію. Вибрана початкова цільова концентрація пропофолу, що вивільняється з AQUAVAN™, становила 1,8 мкг/мл. Седатію оцінювали як адекватну, якщо, згідно з модифікованою Оцінкою Спостерігача за Шкалою Уваги та Седатії (OAA/S), показник за шкалою OAA/S становив 2-3. Через 60 хвилин цільову концентрацію підвищували до 2,4 або 3 мкг/мл, якщо показник за шкалою OAA/S становив 4 або 5, відповідно, або знижували до 1,4 мкг/мл, якщо показник за шкалою OAA/S становив 0-1. За допомогою монітора Aspect® A-1000 та двох фронтальних електричних відведень записували величини BIS-індексу. Вимірювали ЕКГ, кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, ступінь насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SaO<sub>2</sub>) та GPI (глікозил фосфатидилінозитол), а також концентрації пропофолу в плазмі. Усі величини наведені у вигляді середніх величин ±стандартне відхилення.

Кількість AQUAVAN™, що вливали протягом 2 годин, склала 2534±506 мг. Показник за шкалою OAA/S через 60 хвилин склав 3,7±1,1. Через 60 хвилин цільову концентрацію довелося підвищити до 2,4 мкг/мл у 7 добровольців та до 3,0 мкг/мл у 2 добровольців. На Рис.2 показані середні результати для BIS-індексу та OAA/S, а також виміряні концентрації пропофолу у плазмі. Через 4,2±2,5 хвилин після зміни цільової концентрації ВЦК показник за шкалою OAA/S дійшов до цільового діапазону 2-3. Через 18±3 хвилин після припинення вливання добровольці відновилися до показника 5 за шкалою OAA/S. Величини BIS знижувалися паралельно зі зниженням показників OAA/S від 96±2 перед вливанням до 74±13 протягом першої години та до 64±14 протягом другої години вливання. Виміряні концентрації пропофолу у плазмі склали 1,2±0,39 та 1,9±0,66 мкг/мл протягом першої та другої години вливання, відповідно. Систолічний кров'яний тиск знизився від 134±14 до 106±10 мм рт. ст. або на 21%. Частота серцевих скорочень підвищилася з 64±14 до 72±8 або на 13%.

Ці результати показують, що вливання AQUAVAN™ може проводитися для підтримання адекватного рівня седації при показнику за шкалою OAA/S 2-3 протягом 2 годин. При використанні способу вливання ВЦК, після підвищення цільової концентрації у крові швидко настає підвищення рівнів седації.

#### Приклад 3

Цей приклад порівнює фармакодинаміку пропофолу при введенні однократної, ударної дози проліків О-фосфонооксиметил-пропофолу динатрієвої солі (AQUAVAN™) за винаходом з фармакодинамікою пропофолу при введенні його самого. У 20-мл пляшечці приготували стерильний розчин, "тестовий препарат", що містив 20 мг/мл AQUAVAN™ та 0,4 % ваг. NaCl. pH розчину довели до 8,6±0,4 за допомогою HCl або NaOH, у залежності від потреби.

24 здорових суб'єкта (усі за стандартом ASA 1, віком 25±5 років, вагою 70±8 кг) розподілили випадковим чином на 4 групи, по 3 чоловіка та 3 жінки у кожній. Кожній з чотирьох груп вводили однократну дозу тестового препарату, описаного вище в Табл. 1 (5, 10, 20 та 25 мг/кг AQUAVAN™, відповідно). Анестезуючий ефект вимірювали безперервно з використанням монітора BIS-XP (Aspect Medical Systems, Natick, MA). Записували найнижчий рівень BIS-індексу (BIS<sub>peak</sub>). Через тиждень тим самим суб'єктам вводили пропофол у вигляді швидкого вливання зі швидкістю 300 мл/год. для досягнення подібного BIS<sub>peak</sub>.

Вимірювали неінвазивними методами частоту серцевих скорочень (ЧСС), насичення O<sub>2</sub>, систолічний (SBP) та діастолічний (DBP) кров'яний тиск. Шляхом підрахунку балів OAA/S вимірювали виникнення та тривалість апное, втрату (LOC) та відновлення (ROC) свідомості та тривалість несвідомості (DOU). Реєстрували негативні явища. Статистичний аналіз виконували з використанням критерію знакових рангів Уїлкоксона, U-критерію Манна-Уїтні, критерію хі-квадрат та кореляції Пірсона, у належних випадках.

У групах 5 та 10 мг/кг AQUAVAN™ не було досягнуто LOC. У групах 20 та 25 мг/кг AQUAVAN™ усі суб'єкти досягли LOC. Суттєвої різниці у часі досягнення LOC між AQUAVAN™ та пропофолом не було. ROC настало суттєво пізніше, та DOU була суттєво довша для AQUAVAN™ порівняно з пропофолом (Таблиця 3). У той час як настання та зниження BIS було подібним для обох препаратів, BIS<sub>peak</sub> для AQUAVAN™ настав пізніше, ніж для пропофолу (AQUAVAN™: 630±225; пропофол: 358±315, p<0,05). Біль від ін'єкції, спостерігався лише для пропофолу і з'явився у 10 з 24 суб'єктів. Після введення спостерігалася початкове підвищення частоти серцевого скорочення (ЧСС > 90 ударів на хвилину) у 17 з 24 суб'єктів для AQUAVAN™ та у 4 з 24 суб'єктів для пропофолу (p<0,05), а також підвищення SBP та DBP. Для AQUAVAN™ початкове підвищення кров'яного тиску було менш наголошеним і з менш явним часом настання. Після початкового підвищення для обох препаратів спостерігалася подібне зниження SBP та DBP без клінічно значущої гіпотензії. Проте пікове зниження настало раніше для AQUAVAN™, ніж для пропофолу. Дозозалежне апное було більш суттєвим для пропофолу (10 з 24 суб'єктів), ніж для AQUAVAN™ (7 з 24 суб'єктів). Було визначено високу кореляцію BIS та OAA/S як для AQUAVAN™ (r=0,8937), так і для пропофолу (r=0,7960).

Введення ударної дози AQUAVAN™ показало досягнення LOC по суті за той же час, що й рівноцінне швидке вливання пропофолу, але виявило довший час до досягнення піку та повільніше настання анестетичного ефекту. Гемодинаміка була подібною в обох групах, за виключенням початкової тахікардії для AQUAVAN™ під час короточасного відчуття дзвону у вухах після ін'єкції. Біль від ін'єкції та апное були більш наголошені при введенні пропофолу, ніж при введенні AQUAVAN™.

Таблиця 3

Група	n	Час (с) до:	AQUAVAN™	Пропофол
Група 1 (5мг/кг)	6		-	
Група2(10мг/кг)	6		-	
Група 3 (20мг/кг)	6	LOC	157±69	184±63
		ROC	1664±920	600±105*
		DOU	1507±914	416±94*
Група 4 (25мг/кг)	6	LOC	162±40	208±84
		ROC	2865±245	956±294*
		DOU	2703±267	748±245*

\* = p<0,05 різниця між AQUAVAN™ та пропофолом; середнє ± стандартне відхилення

Втрати свідомості (LOC) при ударних дозах 5мг/кг (Група 1) та 10 мг/кг (Група 2) не було.

На додаток до індукування несвідомості та тривалості загального наркозу (див. вище), також досліджували реакцію суб'єктів на AQUAVAN™ стосовно седації. Для цього дві додаткові групи (n = 6 у кожній) дозували 15

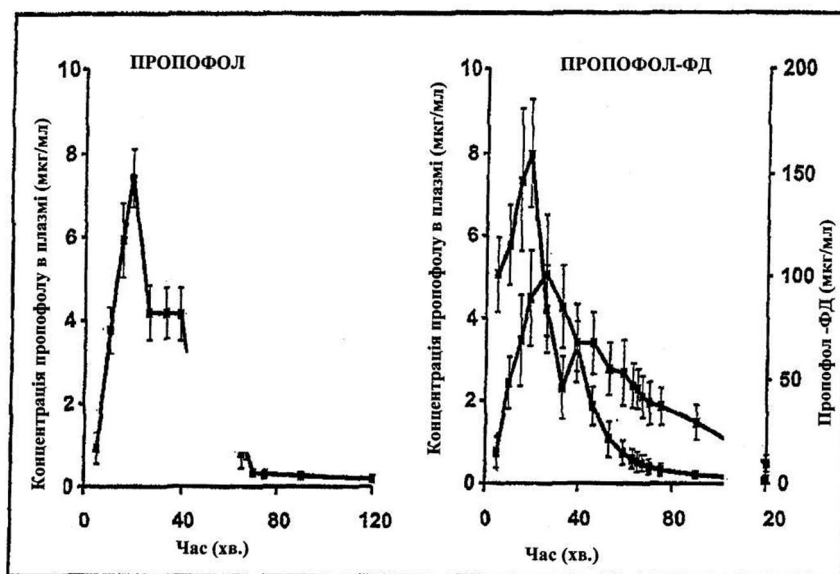


та 30 мг/кг AQUAVAN™, як описано вище. Для суб'єктів в усіх шести групах записували найнижчий показник OAA/S, досягнутий після введення AQUAVAN™, та тривалість седації, де показник OAA/S 5 означав відсутність седації, діапазон від 4 до 2 означав збільшення глибини седації, та показник 1 означав втрату свідомості (LOC) (але таку, що залишала можливість непрямої реакції на больові дотикові стимули). Результати цього аналізу наведені нижче у Таблиці 4. Седація у свідомому стані, але не втрата свідомості, спостерігалася у діапазоні доз 5-10 мг/кг. Ударні дози 15 мг/кг та вище індукували несвідомі стани, що відрізнялися за тривалістю у залежності від дози. Перед початком та після закінчення періоду несвідомості у суб'єктів, що показували LOC, звичайно спостерігалася седація у свідомому стані. "Середня тривалість седації/LOC" у Таблиці 4 означає загальний інтервал часу від настання седації, період LOC, і до відновлення уваги (відсутність седації).

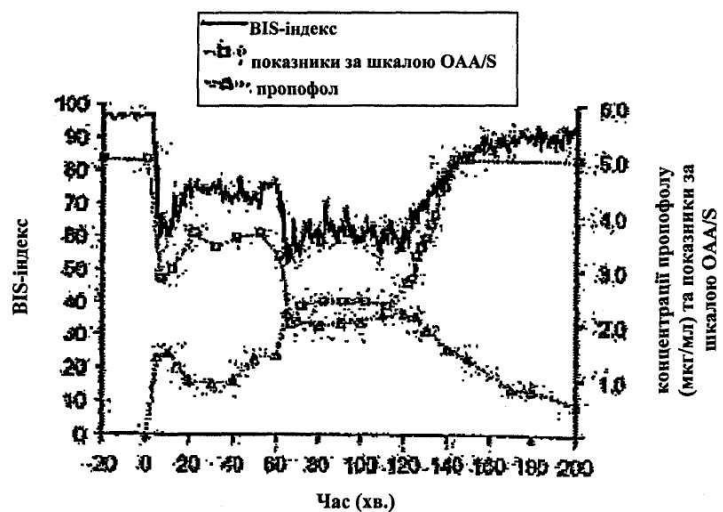
Таблиця 4

Група	Найнижчий показник OAA/S	Середня тривалість седації/LOC (хв.)	Діапазон тривалості (хв.)
Група 1: 5 мг/кг	3/6-5 (відсутність седації) 3/6-4	4,2	0-16
Група 2: 10 мг/кг	1/6-5 5/6-4	14	0-24
Група 5: 15 мг/кг	6/6-1(LOC)	22,6	18-34
Група 3: 20 мг/кг	6/6-1	39,5	22-45
Група 4: 25 мг/кг	6/6-1	57,8	42-78
Група 6: 30 мг/кг	6/6-1	54,3	43-96

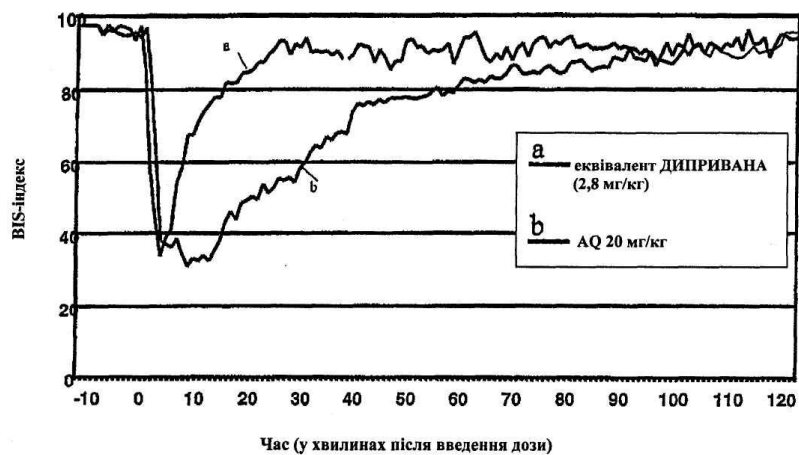
Хоча вище були описані і проілюстровані лише окремі варіанти здійснення винаходу, слід розуміти, що винахід не обмежується цими варіантами, оскільки різноманітні модифікації можуть бути здійснені в ньому досвідченими фахівцями. Будь-які та усі ці модифікації вважаються включеними в область винаходу, описаного тут.



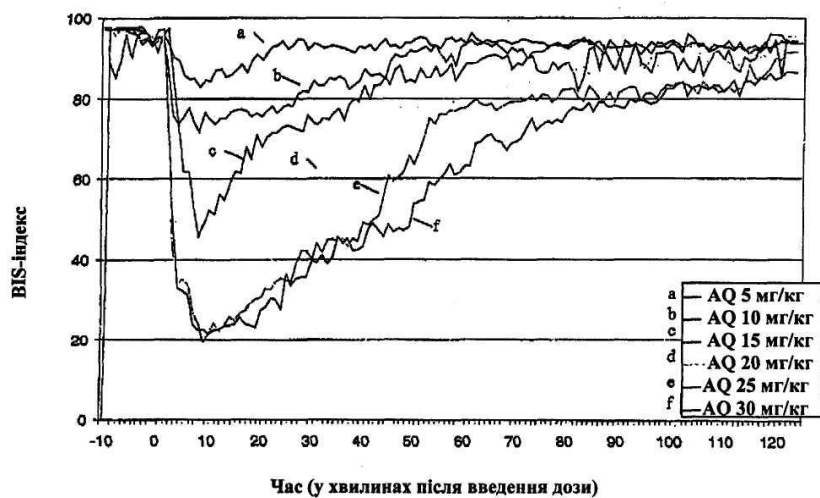
ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3



ФІГ. 4