



(21) 申請案號：111106823 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 24 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4439(2006.01)* *A61K31/46 (2006.01)*
A61K9/16 (2006.01) *A61K9/48 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/02/24 美國 63/153,095
 2021/06/23 美國 63/213,998

(71) 申請人：美商卡魯娜治療學有限公司 (美國) KARUNA THERAPEUTICS, INC. (US)
 美國

(72) 發明人：米勒 安德魯 MILLER, ANDREW (US)；布蘭南 史蒂芬 BRANNAN, STEPHEN (US)；考爾 因德吉特 KAUL, INDERJIT (US)；馬可斯 羅納德 N MARCUS, RONALD N. (US)；斯莫爾 大衛 S SMALL, DAVID S. (US)

(74) 代理人：陳翠華

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：75 項 圖式數：1 共 94 頁

(54) 名稱

用於治療失調的方法，其係藉由蕁毒鹼受體活化來改善

(57) 摘要

本文係提供用於治療失調的方法，其係藉由活化一 55 歲或大於 55 歲之有需要之患者的蕁毒鹼受體來改善。該方法包含對該患者投予日總劑量介於 25 至 200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於 5 至 30 毫克之曲司胺的鹽，諸如投予日總劑量介於 100 至 200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於 20 至 30 毫克之曲司胺的鹽。本揭露內容亦提供一種用於治療失智相關精神病的方法、及一種用於降低失智相關精神病患者之復發風險的方法。

Provided herein are methods of treating a disorder ameliorated by activating muscarinic receptors in a patient 55 years or older in need thereof. The method comprises administering a total daily dose of between 25 and 200 mg xanomeline and/or a salt thereof and between 5 and 30 mg of a salt of trospium to the patient, such as a total daily dose of between 100 and 200 mg xanomeline and/or a salt thereof and between 20 and 30 mg of a salt of trospium. The present disclosure also provides a method for treating dementia-related psychosis and a method decreasing the risk of relapse in a patient having dementia-related psychosis.

指定代表圖：

隊列	篩選	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天	第9天	第10天	第11天	第12天	第13天	第14天	第15天	第16天	第17天	第18天	第19天	第20天	第21天	第22天	
1-TDD (TID) 200/40 第12天達到 之最大劑量	-28天	75/30	75/30	100/ 40	100/ 40	100/ 40	150/ 40	150/ 40	150/ 40	175/ 40	175/ 40	175/ 40	200/ 40	200/ 40	未投 子	未投 子	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
2-TDD (BID 或 TID) 200/30 第15天達到 之最大劑量	-28天	50/20 (25/ 10 BID)	50/20 (25/ 10 BID)	100/ 20 100/ 10 BID)	100/ 20 100/ 10 BID)	100/ 20 100/ 10 BID)	150/ 30 150/ 10 TID)	150/ 30 150/ 10 TID)	150/ 30 150/ 10 TID)	150/ 30 150/ 10 TID)	175/ 30 (50/10)	175/ 30 (50/10)	175/ 30 (50/10)	175/ 30 (50/10)	200/ 30 (75/10)	200/ 30 (75/10)	200/ 30 (75/10)	200/ 30 (75/10)	200/ 30 (75/10)	未投 子	未投 子	N/A	N/A	
3-TDD (QD、BID、 或TID) 150/20 第17天達到 之最大劑量	-28天	25/5 QD	25/5 QD	25/5 QD	25/5 QD	50/10 25/5 BID)	50/10 25/5 BID)	50/10 25/5 BID)	50/10 25/5 BID)	75/15 25/5 TID)	75/15 25/5 TID)	75/15 (25/5 TID)	75/15 (25/5 TID)	100/ 17.5 (25/5)	100/ 17.5 (25/5)	100/ 17.5 (25/5)	100/ 17.5 (25/5)	150/ 20 (50/5)	150/ 20 (50/5)	150/ 20 (50/5)	150/ 20 (50/5)	150/ 20 (50/5)	未投 子	未投 子

BID = 一天二次； DSC = 劑量調整委員會； Max = 最大； N/A = 不適用； QD = 一天一次； TID = 一天三次； TDD = 日總劑量
 註：劑量係以毫克顯示。一旦取得來自隊列3的相關數據，用於任意劑量後隊列之劑量計畫表及研究期間將由 DSC 及調查人員決定。

【圖一】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療失調的方法，其係藉由蕈毒鹼受體活化來改善

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING DISORDERS

AMELIORATED BY MUSCARINIC RECEPTOR ACTIVATION

【中文】

本文係提供用於治療失調的方法，其係藉由活化一55歲或大於55歲之有需要之患者的蕈毒鹼受體來改善。該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺的鹽，諸如投予日總劑量介於100至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於20至30毫克之曲司胺的鹽。本揭露內容亦提供一種用於治療失智相關精神病的方法、及一種用於降低失智相關精神病患者之復發風險的方法。

【英文】

Provided herein are methods of treating a disorder ameliorated by activating muscarinic receptors in a patient 55 years or older in need thereof. The method comprises administering a total daily dose of between 25 and 200 mg xanomeline and/or a salt thereof and between 5 and 30 mg of a salt of trospium to the patient, such as a total daily dose of between 100 and 200 mg xanomeline and/or a salt thereof and between 20 and 30 mg of a salt of trospium. The present disclosure also provides a method for treating dementia-related psychosis and a method decreasing the risk of relapse in a patient having dementia-related psychosis.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療失調的方法，其係藉由蕈毒鹼受體活化來改善

【英文發明名稱】 METHODS FOR TREATING DISORDERS

AMELIORATED BY MUSCARINIC RECEPTOR ACTIVATION

【技術領域】

【0001】 本揭露內容係與組成物及其作為藥物用於治療失調（其係藉由活化人類或動物個體（諸如年長個體）之蕈毒鹼受體來改善）、或治療失智相關精神病的應用有關。

【先前技術】

【0002】 失智相關精神病（DRP）係失智症患者的一種常見的症狀，無論係肇因於阿茲海默氏症、路易氏體失智症、血管性失智症、帕金森氏症相關失智症、額顳葉失智症、其他型之失智症、或相關的失調。DRP係指包括以下的行為：幻覺、妄想、精神激動、或侵略性行為。這些患者可能會有視覺、聽覺、及嗅覺上的幻覺—見到、聽到及聞到不存在的東西—或偏執型妄想，諸如懷疑看護想要傷害他們。儘管精神病可能更常作為失智症的進一步，視覺上的幻覺可為路易氏體失智症、及帕金森氏症相關失智症的早期症狀。

【0003】 對於具有失智症之精神病症狀的患者，非典型抗精神病藥物（諸如利培酮（risperidone）、奧氮平（olanzapine）、喹硫平（quetiapine）及阿立哌唑（aripiprazole））目前係第一線藥劑。對於對精神病藥劑之反應不足的患者，丙戊酸（Divalproex；帝拔癲（Depakote™））或卡馬西平（carbamazepine；得理多（Tegretol™））係被建議作為二線藥劑。儘管如此，這些藥物產生不利的效

果且提供有限的效益，特別是在對於由非典型抗精神病藥物所引發之重度不良反應（諸如過量的鎮靜、姿態性低血壓、及相關的併發症，諸如跌倒、錐體外症候群、認知緩慢、心血管併發症、及抗膽鹼副作用）特別敏感之年長患者。

【0004】 該等藥物被批准特別用於治療思覺失調症，其主要影響具有神經生物學缺陷的年輕成年人，該神經生物學缺陷係不同於失智症的行為及心理症狀。老化引起神經傳導物質之質與量的改變，其可能導致失智症患者之行為症狀的發病。神經化學物質的波動係啟動某些受體之表現的改變，該等受體（諸如蕈毒鹼系統）應受特定藥品靶向。

【0005】 透過蕈毒鹼促效劑活化蕈毒鹼系統可治療數種疾病，諸如失智相關精神病、思覺失調症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、憂鬱症、運動障礙、藥物成癮、疼痛、及神經退化（諸如濤蛋白相關疾病、或突觸核蛋白病）。蕈毒鹼膽鹼受體係G-蛋白偶聯受體，其具有五個不同的受體亞型（M1-M5），各自在CNS中發現且具有不同組織分佈。M1及M4亞型係作為多種疾病的治療標的而受到注意。例如，用於治療躁鬱症的情緒穩定劑鋰鹽及發爾波克（valproic acid）可能影響蕈毒鹼系統，特別是透過M4亞型受體而影響。基因證據直接將蕈毒鹼系統及酒精成癮連結。

【0006】 在一雙盲安慰劑－控制試驗中，使用占諾美林（xanomeline；25–75毫克TID、75–225毫克TDD；對M1及M4亞型受體有偏好活性之蕈毒鹼膽鹼受體促效劑）的思覺失調症患者，其思覺失調症係被減輕。然而，由於占諾美林亦結合腦部之外的蕈毒鹼受體，其具有許多嚴重的副作用，包括GI副作用、心臟副作用、及流涎過多。劑量限制的不良事件係有問題的，且導致非常高的中斷率（包括在26週的阿茲海默氏症研究中有56%的退出率），最終中斷了占諾美林的發展。

雖然早期承諾，占諾美林的發展停止了超過15年。許多公司嘗試發展用於CNS失調且避免了這些不能接受之副作用的蕈毒鹼受體促效劑，但失敗了，沒有這樣的促效劑上市。過去的發展努力專注在藥物化學，以發展出更可耐受的分子，一般選擇M1及M4亞型超過M2及M3蕈毒鹼受體亞型。然而，在腦部之外的M1及M4活化仍可能導致與蕈毒鹼相關的耐受性不佳。緩解活化周邊蕈毒鹼受體所導致之不良影響的進展非常小。

【0007】 此領域對於增加占諾美林耐受性之醫藥組成物的需要仍存在，特別是對於治療認知及精神失調之醫藥組成物。以下實例及其態樣係以組成物及方法描述及說明，其旨在例示性及說明性，而非限制範圍。在許多實例中，上述問題的一或多者已被減少或排除，同時其他實例係針對其他改良。

【發明內容】

【0008】 本文係提供一種用於治療失調的方法，其係藉由活化一有需要之年長患者的蕈毒鹼受體來改善，該方法包含對該患者投予日總劑量（total daily dose）介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺（trospium）的鹽。

【0009】 本文亦提供一種用於治療一有需要之患者之失智相關精神病的方法，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。

【0010】 本揭露內容進一步提供一種用於降低失智相關精神病患者之復發風險的方法，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介

於5至30毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，當該患者係小於55歲，該日總劑量係介於100至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽。

【0011】 在檢閱以下詳細的描述後，進一步態樣及優點對於本領域中具有通常知識者而言係明顯的。儘管劑量形式、製造方法、及治療方法在不同型態的實例中易受影響，以下描述所包括之特定實例應理解為該揭露內容係說明性的，而非意欲將本文揭露內容限縮至所描述之特定實例。

【圖式簡單說明】

【0012】 藉由以下詳細的描述並配合隨附之圖式，揭露內容係易於瞭解的，其中參考編號係如結構元件般地標出。圖式係提供揭露內容之例示性實例或態樣，而非限制揭露內容的範圍。

【0013】 圖係顯示實施例1之第Ib期臨床試驗的滴定計畫表。劑量係以毫克顯示。一旦取得來自先前隊列的相關數據，用於隨後之任意隊列的滴定計畫表及研究期間係由DSC及調查人員決定。BID = 一天二次；DSC = 劑量甄審委員會；Max = 最大；N/A = 不適用；QD = 一天一次；TID = 一天3次；TDD = 日總劑量。

【實施方式】

【0014】 占諾美林（一種蕈毒鹼受體促效劑）早前的發展係因周邊膽鹼性副作用而停止。本揭露內容提供一種劑型，其具有對二活性成分皆更有效之治療效果的溶解動力學、提升之曲司胺氯化物的藥物動力學、及較高的服藥順從性。本揭露內容亦提供具有不同強度或不同之二活性物比例的劑型。

【0015】 本文提供以下特定實例。本發明的範圍並不受本文所述之特定實例所限制，該等特定實例僅意欲用於例示目的。功能性相等之產物、組成物及方法係明確地包含在本文所述之發明的範圍內。

實例1：一種用於治療失調的方法，其係藉由活化一有需要之年長患者的萘毒鹼受體來改善，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺的鹽。

實例2：如實例1之方法，其中該失調係選自失智相關精神病、思覺失調症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、憂鬱症、運動障礙、疼痛、藥物成癮、濶蛋白相關疾病、及突觸核蛋白病。

實例3：如實例2之方法，其中該失調係失智相關精神病。

實例4：如任意實例之方法，其中該年長患者係大於75歲。

實例5：如任意實例之方法，其中該投予係經口服。

實例6：如任意實例之方法，其中該患者係治療至少7天。

實例7：如任意實例之方法，其中該占諾美林及／或其鹽係占諾美林酒石酸鹽。

實例8：如任意實例之方法，其中該曲司胺的鹽係曲司胺氯化物。

實例9：如任意實例之方法，其中該占諾美林及／或其鹽、以及曲司胺的鹽係作為醫藥組成物而投予，該醫藥組成物包含複數個具有包含占諾美林或其鹽之核的占諾美林珠、以及複數個具有包含曲司胺鹽之核的曲司胺珠。

實例10：如任意實例之方法，其中該醫藥組成物係一含有該複數個占諾美林珠及該複數個曲司胺珠的膠囊。

實例11：如任意實例之方法，其中該占諾美林及／或其鹽係作為第一醫藥組成物而投予，該曲司胺的鹽係作為第二醫藥組成物而投予，且其中該第一醫藥組成物包含複數個具有包含占諾美林或其鹽之核的占諾美林珠，該第二醫藥組成物包含複數個具有包含曲司胺鹽之核的曲司胺珠。

實例12：如任意實例之方法，其中該第一醫藥組成物及第二醫藥組成物係同時投予。

實例13：如任意實例之方法，其中該第一醫藥組成物係含有該複數個占諾美林珠的第一膠囊，且該第二醫藥組成物係含有該複數個曲司胺珠的第二膠囊。

實例14：如任意實例之方法，其中該第一醫藥組成物及第二醫藥組成物係隸屬於不同的給藥方案。

實例15：如任意實例之方法，進一步包含對該患者口服投予增加劑量之曲司胺的鹽、及增加劑量之占諾美林及／或其鹽，其中該增加劑量之曲司胺的鹽係大於曲司胺的鹽的初始劑量，且其中該增加劑量之占諾美林及／或其鹽係大於占諾美林及／或其鹽的初始劑量。

實例16：如任意實例之方法，其中該日總計量係選自：

25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽、
50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽、
50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、
75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 17.5 毫克之曲司胺的
鹽、

100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
175 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
以及
200 毫克占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

實例17：如任意實例之方法，其中該日總劑量係介於100至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於10至30毫克之曲司胺的鹽。

實例18：如任意實例之方法，其中該日總劑量係介於100至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於20至30毫克之曲司胺的鹽。

實例19：如任意實例之方法，其中該日總劑量係介於100至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及約30毫克之曲司胺的鹽。

實例20：如任意實例之方法，其中該日總劑量係約200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及約30毫克之曲司胺的鹽。

實例21：如任意實例之方法，其中該日總計量係以二或三個間隔投予。

實例22：如任意實例之方法，其中占諾美林之平均血漿最高濃度（mean C_{max} ）係達到約 7.3 ± 2.0 奈克／毫升。

實例23：如任意實例之方法，其中占諾美林之平均血漿最高濃度係達到約 14.2 ± 5.3 奈克／毫升。

實例24：如任意實例之方法，其中該患者具有大於45之估算的腎絲球過濾率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）。

實例25：如任意實例之方法，其中該患者具有大於60之估算的腎絲球過濾率（eGFR）。

【0016】 冠詞「一（a及an）」係指一或多於一（即，至少一）個該物品之文法上的受詞。舉例來說，「一元件」意指一個元件或多於一個元件。

【0017】 術語「包含（comprise及comprising）」係包括性的、開放意義，意指可能包括額外的元件。

【0018】 術語「由...組成（consisting）」係限制元件至該些指定者，在此之外原本的相關雜質除外。

【0019】 術語「實質上由...組成（consisting essentially of）」係限制元件至該些指定元件、以及該些實質上不會影響材料或步驟之基礎及新穎特質者。

【0020】 本文前述之所有範圍係包括所有可能之範圍的子集、以及該些子集範圍的任意組合。預設是，範圍包括所述端點，除非有另外說明，當提供一個數值範圍，各介於該範圍之上限及下限的中間值、以及其他任意所述數值或在所述範圍中之中間值係包含於所揭露之範圍中。該等較小範圍的上限及下限可獨立地包括在該較小範圍中、且包含於所揭露之範圍中，隸屬於所述範圍中任意特定地排除之極限值。當所述範圍包括一或二極限值，排除該所包括之一或二極限值的範圍亦考慮為本揭露內容的一部分。

【0021】 如內文所述，術語「重量%（wt.%）」係基於總重量的重量百分比，例如基於核、或腸溶衣、或所有的珠。除非有另外說明，重量%意欲描述基於乾重的重量百分比（例如，基於乾燥後的核）。

【0022】 術語「控制釋放（controlled release）」係定義為一或多種藥物之緩釋模式，以至該藥物係在一段時間內釋放。經控制釋放的調配物具有導致在一

段時間內可測得之藥物血清水平的釋放動力學，該段時間係長於在靜脈內注射或投予立即釋放的口服劑型之後可能的時間長度。控制釋放、緩慢釋放（slow-release）、持續釋放（sustained-release）、延長釋放（extended-release）、緩釋（prolonged-release）、及延遲釋放（delayed-release）具有相同定義。

【0023】術語「包括（including）」意指「包括但不限於」。「包括」及「包括但不限於」可交換使用。

【0024】術語「哺乳動物」係本領域所知。例示性哺乳動物包括人類、靈長類、牛、豬、犬科動物、貓科動物、及嚙齒動物（例如小鼠及大鼠）。

【0025】本方法所治療之「患者」、「個體」或「宿主」係指人類或非人類哺乳動物。

【0026】「年長的（Elderly）」或「年老的（geriatric）」係指65歲或大於65歲者。

【0027】術語「醫藥上可接受之載劑」係本領域所認知者。其係指醫藥上可接受之材料、組成物、或載體，諸如液態或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑、或封裝材料，參與在自一器官或身體之一部分攜帶或轉運任意本發明組成物或其組分至另一器官或身體之另一部分。各載體必須是「可接受的」，其意義在於與本發明組成物及其組分係兼容的（compatible），且對患者無害。可作為醫藥上可接受之載劑之材料的一些例子包括：糖（諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖）；澱粉（諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉）；纖維素及其衍生物（諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素）；粉狀龍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑（諸如可可脂及栓劑蠟）；油（諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油）；乙二醇（諸如丙二醇）；多元醇（諸如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙

二醇)；酯類(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)；瓊脂；緩衝劑(諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁)；藻酸；無熱原水(pyrogen-free water)；等滲鹽水；林格氏液；乙醇；磷酸緩衝液；及其他使用於醫藥調配物中之非毒性相容物質。

【0028】術語「醫藥上可接受之鹽」或「鹽」係本領域所認知者。其係指自相對無毒之酸或鹼所製備的鹽，包括無機酸及鹼、及有機酸及鹼，包括例如該些包含於本揭露內容之組成物中者。適合的無毒之酸包括無機及有機酸，諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、撲酸、泛酸、磷酸、醣酸(saccharinate)、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸、及硫酸、及其類似物。

【0029】術語「治療」係本領域所認知者，且係指治癒以及改善任意病況或失調的至少一症狀。

【0030】在禁止實施於人體上之方法專利的管轄權中，「投予」組成物至人類個體的意義應被限制為開立一人類個體將藉由任意技術(例如口服、吸入、局部施用、注射、插入等)自我投予經控制物質的處方。與定義可專利之標的之法律或法規一致的最廣合理解釋係所意欲的。在未禁止實施於人體上之方法專利的管轄權中，「投予」組成物係包括實施於人體的方法、及前述活動二者。

【0031】術語「治療劑」係本領域所認知者，且係指任意化學部分，其係生物上的、生理上的、或藥理上的活性物質，且局部地或系統性地作用於個體中。治療劑(亦稱「藥物」)的例子係描述於眾所熟知之參考文獻中，諸如*Merck Index* (第14版)、*Physicians' Desk Reference* (第64版)、及*The Pharmacological Basis of Therapeutics* (第12版)。這些治療劑包括無限制藥品；維他命；礦物質補充

劑；用於治療、預防、診斷、治癒或緩解疾病或病症的物質；影響身體結構或功能的物質、或前趨藥物（其在置於生理環境後變得具有生物活性或更有活性）。

【0032】 如本文所用，「劑量」意指患者一次所要攝取之活性劑的經測量的量。在某些實例中，其中該活性劑係非占諾美林游離鹼，該量係占諾美林游離鹼之相應量的莫爾當量。舉例言之，通常藥物係包裝在醫藥上可接受之鹽的型態中，例如占諾美林酒石酸鹽，且該劑量強度係指相應於游離鹼（占諾美林）的莫爾當量的質量。作為例子，76毫克之占諾美林酒石酸鹽係50毫克之占諾美林游離鹼之莫爾當量。相似地，在某些實例中，其中該活性劑係曲司胺的鹽（其非曲司胺氯化物），該曲司胺的鹽的量係曲司胺氯化物之相應量的莫爾當量。

【0033】 術語「心理治療」係指非藥理治療。本領域中具有通常技藝者使用多種技術，包括口頭及與患者之其他互動，以影響正向治療結果。該等技術包括但不限於，行為治療、認知治療、心理動力學治療、精神分析治療、團體治療、家庭諮詢、藝術治療、音樂治療、職能治療、人本取向治療、存在主義治療、超個人治療、以客戶為中心之治療（也稱做以人為中心之治療）、完形治療、生物反饋治療、理性情緒行為治療、現實治療、基於反應的治療、沙盤遊戲治療、狀態動力學治療、催眠、及驗證療法。心理治療可包含結合二或多種技術。治療師可基於個別患者的需求及反應來選擇及調整技術。

【0034】 術語「蕈毒鹼性失調（muscarinic disorder）」係指任意之藉由活化蕈毒鹼系統而改善之疾病或病況。該等疾病包括該些本身之蕈毒鹼受體直接活化、或膽鹼酯酶之抑制已產生治療效果者。

【0035】 術語「思覺失調症相關疾病」及「思覺失調症相關失調」包括但不限於，情感性思覺失調症、精神病（包括急性精神病、妄想症、阿茲海默氏症

相關精神病、帕金森氏症相關精神病、精神病性憂鬱症、躁鬱症、具精神病之躁鬱、杭丁頓氏疾病、路易氏體失智症、或其他具精神性特徵之疾病）。

【0036】 「精神病」係指精神之不正常病況，其導致難以確定何者是真實的、何者不是。精神病之症狀包括但不限於，錯誤信念（妄想）、見到或聽到其他人沒見到或聽到的事情（幻覺）、語無倫次、對於情境來說不適當的行為、睡眠問題、社會退縮、缺乏動機、及難以進行日常活動。

【0037】 「急性精神病」係指一患者之精神性症狀快速或強烈的發病，舉例言之，如「急性及暫時性精神性失調（Acute and Transient Psychotic Disorder）」（國際疾病分類-10）及「短暫精神病（Brief Psychosis）」（DSM-IV）中所定義。具有急性精神病之個體在短暫之初期焦慮、失眠及困惑後係發生具結構快速改變之尖銳突出的妄想。當患者可能對幻覺或妄想產生反應，急性精神病可包括急性精神性惡化。急性精神病持續的時間短暫，通常一至二週。

【0038】 術語「活化劑（activator）」意指一分子，其被描述為促效劑、部分促效劑、共促效劑、生理促效劑、增強劑、刺激劑、異位增強劑、正向異位調節劑、異位促效劑、或一直接或間接提升受體之活性或訊號的分子。

【0039】 術語「抑制劑（inhibitor）」意指一分子，其被描述為拮抗劑、部分拮抗劑、競爭性拮抗劑、非競爭性拮抗劑、反競爭性拮抗劑、沉默拮抗劑、反向促效劑、可逆拮抗劑、生理拮抗劑、不可逆拮抗劑、抑制劑、可逆抑制劑、不可逆抑制劑、負向異位調節劑、異位拮抗劑、或一直接或間接降低受體之活性或訊號的分子。

【0040】 如本文所用，「不良事件」係任何與以本文所述醫藥組成物之治療相關的不幸醫療事件。「輕度不良事件」係易於被個體所忍受，造成最小的不

舒服，且不會影響日常活動。「中度不良事件」係足夠不舒服以致影響日常活動；可能需要介入。「重度不良事件」使不能進行日常活動；通常需要治療或其他介入。「嚴重不良事件」導致死亡；有生命危險（當其發生有因該事件立即死亡之風險）；需要住院或延長住院病人的住院；導致持續或顯著的失能／無能力；或導致先天異常／失能、癌症、或藥物過量。如果不良事件導致個體進行一般生活功能的能力實質上或永久性破壞，係導致無能力或失能。

【0041】 如本文所用，如果投予一劑量之化合物至一患者，而未導致不可接受之不良事件或不可接受之不良事件的組合，該患者係「耐受」該劑量。本領域中具通常知識者將認知到耐受性係主觀量度，且一患者可耐受的對不同患者而言不一定是可以耐受的。舉例言之，一患者不一定可忍受頭痛。相對地，第二位患者可能發覺頭痛是可以耐受的，但無法忍受嘔吐。對第三位患者，單獨之頭痛或單獨之嘔吐是可以耐受的。然而，該患者無法忍受頭痛及嘔吐之組合，即使頭痛及嘔吐各自的嚴重度小於單獨經歷時的嚴重度。

【0042】 術語「最大耐受劑量（maximum tolerated dose）」意指患者在不曾經歷無法忍受之副作用的情況下所可攝取之藥物或治療的最高劑量。最大耐受劑量通常係在臨床試驗中憑經驗決定。

【0043】 術語「蕁毒鹼受體」係指結合神經傳導物質乙醯膽鹼的G-蛋白連接受體。迄今為止，已辨識出五種蕁毒鹼受體之亞型。「M1」意指亞型一蕁毒鹼受體。「M2」意指亞型二蕁毒鹼受體。「M3」意指亞型三蕁毒鹼受體。「M4」意指亞型四蕁毒鹼受體。「M5」意指亞型五蕁毒鹼受體。

【0044】 術語「抗精神病藥物」係指減少精神病、幻覺、或妄想的藥物。抗精神病藥物包括但不限於，氟派醇、氟哌利多（droperidol）、氯丙嗪、氟奮乃

靜 (fluphenazine)、配非那靜、丙氯陪拉辛 (prochlorperazine)、硫利達井、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、美索達嗪 (mesoridazine)、哌氫嗪 (periciazine)、普馬嗪 (promazine)、三氟普馬嗪 (triflupromazine)、左美普馬嗪 (levomepromazine)、普敏太定 (promethazine)、胍迷清 (pimozide)、氯丙噻嗪 (chlorprothixene)、氟哌噻噸 (flupenthixol)、氨磺噻噸 (thiothixene)、珠氯噻醇 (zuclopenthixol)、氯氮平、奧氮平、利培酮、喹硫平、齊拉西酮、氨磺必利 (amisulpride)、阿塞那平 (asenapine)、帕利哌酮 (paliperidone)、佐替平 (zotepine)、阿立哌唑、聯苯普諾 (bifeprunox)、及丁苯那嗪 (tetrabenazine)。

【0045】術語「抗焦慮藥物」係指降低焦慮、恐懼、驚慌或相關感覺的藥物。該等藥物包括但不限於，苯二氮平類（例如，三氮二氮平、氯二氮平、可那氮平、氯查配特 (clorazepate)、二氮平、勞拉西洋 (lorazepam)）、丁螺環酮、巴比妥類（例如，異戊巴比妥、戊巴比妥、司可巴比妥、苯巴比妥）、及羧乙基。

【0046】術語「抗憂鬱藥物」係指減輕憂鬱及相關病況（例如，輕鬱症）之藥物。該等藥物包括但不限於，選擇性血清素再吸收抑制劑（SSRIs，例如，西酞普蘭、艾司西酞普蘭 (escitalopram)、氟西汀、氟伏沙明、帕羅西汀、舍曲林）、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑（SNRIs，例如，地文拉法辛 (desvenlafaxine)、度洛西汀 (duloxetine)、米那普侖 (milnacipran)、文拉法辛 (venlafaxine)）、米塞林 (mianserin)、米氮平 (mirtazapine)、正腎上腺素再吸收抑制劑（例如，阿托莫西汀 (atomoxetine)、馬吶哌 (mazindol)、瑞波西汀 (reboxetine)、維洛沙嗪 (viloxazine)）、安非他酮 (bupropion)、噻奈普汀 (tianeptine)、阿戈美拉汀 (agomelatine)、三環抗憂鬱劑（例如，阿米曲替林 (amitriptyline)、氯米帕明 (clomipramine)、多士平 (doxepin)、伊米帕

明 (imipramine)、曲米帕明 (trimipramine)、地昔帕明 (desipramine)、去甲替林 (nortriptyline)、普羅替林 (protriptyline)、及單胺氧化酶抑制劑 (例如, 異卡波肼 (isocarboxazid)、嗎氯貝胺 (moclobemide)、苯乙肼、希利治林 (selegiline)、反苯環丙胺 (tranylcypromine))。

【0047】 術語「鎮定劑 (sedatives)」或「鎮靜劑 (tranquilizers)」係指引起倦睡、促進疲倦或想睡的感覺、或促進無意識狀態的藥物。該等藥物包括但不限於, 苯二氮卓類、巴比妥類 (例如, 異戊巴比妥、戊巴比妥、司可巴比妥、苯巴比妥)、艾司佐匹克隆 (eszopiclone)、札來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem)、及佐匹克隆 (zopiclone)。

【0048】 「簡短智能測驗」 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 係一用於定量評估認知的簡短30分問卷。MMSE包括在幾個領域的簡單問題及議題: 測試的時間及地點、重複單字清單、算術、語言使用、及理解、及複製圖畫。

【0049】 神經精神量表 (NPI-C) 係用於評估神經精神症狀之發生、嚴重程度及有意義改變之有效及可靠的臨床管理量表, 該神經精神症狀特指該些由失智者所經歷者。其具有十四個領域: 妄想、幻覺、精神激動、侵略性、煩躁、焦慮、興高采烈/欣快、淡漠/漠不關心、去抑制、易怒/不穩定、異常運動障礙、睡眠障礙、食慾及進食障礙、及異常發聲。

【0050】 對於特定領域, 臨床印象評分係分配至各NPI-C項目。臨床評分者納入所有可獲得之資訊來源 (看護面談、患者面談、患者數據、其他相關資訊) 來分配該評分, 且專注於前四週時程。臨床印象係以0至3分之量表進行評分; 0=無; 1=輕度: 製造小壓力; 2=中度: 令人苦惱的且造成實質行為異常; 3=顯著: 行為異常的主要來源。

【0051】 NPI-C核心量表包括四個來自NPI-C量表之領域，即，妄想、幻覺、精神激動、及侵略性。這四個領域包括以下數目之將由臨床醫生評估的項目：妄想，8項（最大分數=24）；幻覺，7項（最大分數=21）；精神激動，13項（最大分數=39）；及侵略性，8項（最大分數=24）。NPI-C核心量表之最大分數為108。在某些實例中，在所發生的所有訪談中，NPI-C係在所有其他量表評定前進行評定。NPI-C之四個領域可一起分析或分別分析，或以其任意組合進行分析，以評定對患者之潛在益處。特別是，當評定對精神病之潛在益處時，NPIC-C幻覺及妄想領域係特別相關的。

治療方法

【0052】 本文提供一種治療失調的方法，其係藉由活化一55歲或大於55歲之有需要之患者的蕈毒鹼受體來改善。本文亦提供一種治療一有需要之患者之失智相關精神病的方法，諸如55歲或大於55歲之患者，例如，60歲或大於60歲，或65歲或大於65歲。本文亦提供一種預防失智相關精神病患者之復發的方法。在某些實例中，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。

【0053】 雖然M1及M4蕈毒鹼受體之活化劑被建議為對思覺失調症的有效治療，位於腦外之蕈毒鹼受體活化係導致使占諾美林在臨床上被禁止的副作用。例如，在第I期及後續的試驗二者中，蕈毒鹼促效劑占諾美林具有無法接受的GI及其他與身體週邊之蕈毒鹼受體結合相關聯的副作用。組合占諾美林與曲司胺氯化物係達到所欲的治療效果，同時減少或排除活化位於腦外之蕈毒鹼受體的副作用。

【0054】 占諾美林(一葦毒鹼活化劑)的耐受性係藉由與曲司胺氯化物(一葦毒鹼拮抗劑)共投予而增加。投予占諾美林最常被觀察到的不良事件係噁心、嘔吐、腹瀉、出汗過多和流涎過多(所謂的膽鹼性不良事件)。投予曲司胺氯化物常被觀察到的抗膽鹼性不良事件係口乾(口乾症)。所揭露之組成物係降低這些不良事件在人類的發病率,顯示增加的占諾美林耐受性。在某些實例中,在至少4週的治療之後,膽鹼性或抗膽鹼性不良反應與安慰劑控制組沒有統計上的可區分性。在某些實例中,在至少4週的治療之後,噁心、嘔吐、及口乾之至少一者的發生率大約與未治療患者相同。在某些實例中,在治療五週之後,在開始口服投予時發生之至少一不良事件係降低至其治療前的水平。

【0055】 KarXT最近被研究用於思覺失調症的治療。其係被預期將與已建立之療法不同,其與目前的抗精神病藥物具有不同作用機制,不會直接影響多巴胺受體。此暗示KarXT將不會有許多目前之抗精神病藥物之常見有問題的副作用(運動障礙、高泌乳激素血症、代謝症候群等)。KarXT亦可是促認知的(pro-cognitive),其意指KarXT對於有認知缺失之思覺失調症患者可能具有額外的長期益處。

【0056】 在一實例中,將占諾美林與曲司胺氯化物組合治療動物。在一進一步之實例中,該動物係哺乳動物。在一實例中,該哺乳動物係人類。

【0057】 在一實例中,曲司胺氯化物係降低與占諾美林有關之副作用。這些副作用包括但不限於,GI副作用、心臟副作用、出汗過多、及流涎過多。將曲司胺與占諾美林一起使用使得占諾美林可於臨床使用,否則占諾美林因其副作用無法臨床使用。在另一實例中,相較於占諾美林所能達到之最大耐受劑量,將曲司胺氯化物與占諾美林一起使用使得占諾美林達到更高之最大耐受劑量。

【0058】 多種時間及資源密集型方法已證明占諾美林及曲司胺氯化物之組合的效果。舉例言之，動物模型證明新療法對思覺失調症的效果，包括藥理模型（例如，氯胺酮模型）及基因模型（例如，DISC1小鼠）。相似地，動物模型（包括齧齒類、犬、及非人靈長類）證明藥理藥劑的副作用簡況。動物模型對人類而言係實驗性代理，但可能會有人類及動物之間的生理差異的缺陷，且可能對人類實驗的預測能力有限，特別是對中樞神經系統失調。或者，可在經控制之人類臨床試驗中嘗試所揭露組合。本領域技藝者可使用基於患者自身報告的主觀測量，以評估多種副作用，諸如GI不適。做為另一實施例，本領域技藝者可使用客觀生理測量（例如EKGs）。一組主觀測量亦被發展來評估思覺失調症症狀，包括簡明精神病評定量表（BPRS）、活性與負性症狀量表（PANSS）、及臨床整體評估表（CGI）。一般而言，臨床試驗係雙盲的，其中一組患者接受無活性的安慰劑，且另一組接受活性干涉。

【0059】 活性與負性症狀量表（PANSS）係用於測量思覺失調症患者之症狀嚴重度的醫藥量表。該名稱係指如美國精神醫學會所定義之思覺失調症症狀的二種型態：活性症狀，其係指正常功能之過量或扭曲（例如幻覺及妄想）、及負性症狀，其代表正常功能之減退或喪失。這些功能中的一些可能喪失者包括：正常思緒、動作、自現實中辨別幻想的能力、及適當表達情緒的能力。

【0060】 PANSS係相對簡短的訪談，約45至50分鐘。訪問者需要受訓至標準可靠度水平。基於家族成員或主要照顧醫院的工作者之訪談及報告，係以1至7分對患者在三個類別中的30個不同症狀進行評分。PANSS之第一類別係活性量表，包含7個項目（最小分數=7，最大分數=49）：妄想、概念混亂、幻覺、興奮、自大、多疑／迫害、及敵意。第二類別係負性量表，包含7個項目（最小分數=7，

最大分數=49)：情感遲滯、情感退縮、融洽關係差、消極／冷漠的社會退縮、抽象思維困難、缺乏自發性、及談話流暢、刻板思考。第三類別係一般精神病理量表，其包含16個項目(最小分數=16，最大分數=112)：身體健康、焦慮、內疚感、緊張、舉止及姿勢、憂鬱、運動遲緩、不合作、不尋常的思想內容、迷失方向、注意力不集中、缺乏判斷力及洞察力、意志障礙、衝動控制差、沉浸性思考、及積極的社交迴避。

【0061】 PANSS馬德因子(Marder factor)分數係以下之總和：五個負性量表及二個一般量表(N1.情感遲滯；N2.情感退縮；N3.融洽關係差；N4.消極／冷漠的社會退縮；N6.缺乏自發性；G7.運動遲緩；及G16.積極的社交迴避)。如果一患者做了PANSS評估紀錄，但遺失了任意項目，來自前次評估之個別項目所留下的未遺失分數將繼續使用。如果在一特定訪談中多於30%之項目遺失，個別活性分數係不被計算。在分析中以遺失數據處理。

【0062】 由於給各項目之最低分數係1而非0，一患者之總PANSS分數不會低於30分。對活性項目、負性項目、及一般精神病理之子分數可分開給分。最大的可能總分為210。在PANSS量表之原始發表中，將101位思覺失調症之成年患者(20-68歲)排名。其平均分數係活性量表18.20、負性量表21.01、及一般精神病理37.74。這些患者之平均總PANSS分數為76.95。

【0063】 在某些實例中，例如在治療五週之後，患者之活性與負性症狀量表(PANSS)總分較安慰劑多降低至少10分。在某些實例中，例如在治療五週之後，PANSS活性子分數較安慰劑多降低至少3分。在某些實例中，例如在治療五週之後，PANSS負性子分數較安慰劑多降低至少2分。

【0064】 在某些實例中，例如在治療五週之後，相較於患者之基線，該患者之PANSS總分係降低至少10分。在某些實例中，例如在治療五週之後，相較於患者之基線，PANSS活性子分數係降低至少6分。在某些實例中，例如在治療五週之後，相較於患者之基線，PANSS負性子分數係降低至少4分。

【0065】 另一用於評估患者的量表為臨床整體評估表-嚴重性（Clinical Global Impression-Severity, CGI-S）量表。在該評估與臨床醫師對於具有相同診斷患者之經驗相關時，此7點量表需要臨床醫師來評分患者之疾病嚴重性。可能的評分係(1)正常，沒有生病；(2)精神疾病邊緣；(3)輕度生病；(4)中度生病；(5)顯著生病；(6)重度生病；及(7)在最嚴重生病之患者之中。在思覺失調症患者中，CGI-S的改變與更客觀之PANSS分數遵循一致的模式。

【0066】 在投予所揭露組合之前，患者可有一至十四天之引入期（lead-in period），在該引入期期間，曲司胺氯化物係單獨投予。在一實例中，曲司胺氯化物係在投予占諾美林之前以一或多個給藥期間進行投予，以在體內累積曲司胺氯化物，或使曲司胺氯化物達到或逼近穩定態暴露水平。此曲司胺氯化物之累積或較高暴露水平，係增加腦外蕈毒鹼受體之封鎖，且降低投予占諾美林時的不良事件。在另一實例中，曲司胺氯化物係在投予占諾美林之前投予一或多天。

【0067】 在投予所揭露組成物之前，患者可中斷任意先前之抗精神病藥物的使用。在一些實例中，患者將中斷該些藥物達至少一週，諸如二週。在一些實例中，患者不中斷任意先前使用之該等抗精神病藥物，且所揭露之組成物係與該些藥物共投予。

【0068】 本揭露進一步提供一種治療有需要之患者的急性精神病的方法。該方法包含將口服醫藥組成物一天二次口服投予至該患者，該醫藥組成物包含

占諾美林或其鹽、及曲司胺的鹽。在某些實例中，當日總劑量係介於200至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽時，相較於安慰劑，在PANNS總分中達到至少約11.6分之平均減少。在某些實例中，相較於安慰劑，在PANNS活性子分數中達到至少3分之平均減少。在某些實例中，相較於安慰劑，在PANNS負性子分數中達到至少2分之減少。在某些實例中，約在5週內達到PANNS分數之減少。在某些實例中，在投予口服醫藥組成物之前，該患者具有4-7之CGI-S分數。

【0069】 在某些實例中，當日總劑量係介於200至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽時，相較於該患者之基線，在PANSS總分中達到至少約11.6分之平均減少。在某些實例中，相較於該患者之基線，在PANNS活性子分數中達到至少6分之平均減少。在某些實例中，相較於該患者之基線，在PANNS負性子分數中達到至少4分之減少。

【0070】 在某些實例中，該患者係診斷有思覺失調症。在某些實例中，該患者具有急性精神病。在某些實例中，該患者具有阿茲海默氏症相關精神病。在某些實例中，該患者具有情感性思覺失調症。在某些實例中，該患者具有精神病。在某些實例中，該患者具有妄想失調。在某些實例中，該患者具有帕金森氏症相關精神病。在某些實例中，該患者具有精神病性憂鬱症。在某些實例中，該患者具有躁鬱症。在某些實例中，該患者具有伴隨精神病之躁鬱症。在某些實例中，該患者具有杭丁頓氏疾病。在某些實例中，該患者具有路易氏體失智症。

【0071】 在某些實例中，該患者先前已被投予一或多種抗精神病藥物。在某些實例中，該患者係對該等投予反應不足者。在某些實例中，該患者係有治療抗性。

【0072】 在某些實例中，該患者係成人。在某些實例中，該患者係長者，例如，大於55歲者，諸如大於65歲者。在某些實例中，該患者具有失智相關精神病。

劑量滴定

【0073】 在某些實例中，該方法進一步包含對該患者口服投予增加劑量之曲司胺的鹽、及增加劑量之占諾美林及／或其鹽，其中該增加劑量之曲司胺的鹽係大於曲司胺的鹽的初始劑量，且其中該增加劑量之占諾美林及／或其鹽係大於占諾美林及／或其鹽的初始劑量。

【0074】 治療可以較小劑量起始。在那之後，小量增加可增加劑量直到達到療效及副作用之間的平衡。當治療個體，可藉由在治療期間之預決定時間量測一或多種相關指數來監控患者的健康。治療（包括組成物、量、投予、及調配時間）可在每次監測時調整。可藉由測量相同的參數來定期重新評估患者，以測定改善。基於這些重新評估，可對所揭露組成物之投予進行調整、及可能對投予時間進行調整。

【0075】 本文提供一種治療一有需要之患者之失智相關精神病的方法，該方法包含：透過包含占諾美林或其鹽及曲司胺之鹽之上滴定（up-titration）的滴定方案，一天二次口服投予口服醫藥組成物至該患者，該醫藥組成物包含複數個包含占諾美林或其鹽之占諾美林珠、及複數個包含曲司胺之鹽的曲司胺珠。

【0076】 本文亦提供一種治療一有需要之患者之失智相關精神病的方法，該方法包含：透過包含占諾美林或其鹽及曲司胺之鹽之上滴定的滴定方案，一天二次口服投予口服醫藥組成物，該醫藥組成物包含複數個包含占諾美林或其鹽

之占諾美林珠、及複數個包含曲司胺之鹽的曲司胺珠，直到投予與200毫克之占諾美林游離鹼等價之量、及與20毫克之曲司胺氯化物等價之量。

【0077】 在某些實例中，占諾美林或其鹽係在第一時間段以第一量投予，且接著該第一量係增加至第二量。在某些實例中，占諾美林之第一量係與50毫克之占諾美林游離鹼等價。在某些實例中，投予占諾美林之第一時間段係介於1至5天，諸如2天。在某些實例中，占諾美林之第二量係與100毫克之占諾美林游離鹼等價。

【0078】 在某些實例中，該方法進一步包含在第二時間段以第二量投予占諾美林或其鹽，且接著增加該第二量至第三量。在某些實例中，投予占諾美林之第二時間段係介於三天至一週。在某些實例中，占諾美林之第三量係與125毫克之占諾美林游離鹼等價。

【0079】 在某些實例中，曲司胺之鹽係在第一時間段以第一量投予，且接著該第一量係增加至第二量。在某些實例中，曲司胺之鹽之第一量係與20毫克之曲司胺氯化物等價。在某些實例中，投予曲司胺之第一時間段係至少一週。在某些實例中，曲司胺之鹽之第二量係與30毫克之曲司胺氯化物等價。

【0080】 在某些實例中，如果患者不能耐受較高劑量的占諾美林或其鹽、及曲司胺之鹽，就降低投予至該患者之占諾美林或其鹽、及曲司胺之鹽的量。

【0081】 在某些實例中，投予占諾美林或其鹽、及曲司胺的鹽不會造成重度不良事件。

【0082】 在某些實例中，當該患者係55歲或大於55歲，該初始劑量係日總劑量為60毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6毫克之曲司胺的鹽，以20毫克之占諾美林及／或其鹽、以及2毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【0083】 在某些實例中，當該患者係55歲或大於55歲，在投予的第一時間段之後，該初始劑量係增加至日總劑量為90毫克之占諾美林及／或其鹽、以及9毫克之曲司胺的鹽，以30毫克之占諾美林及／或其鹽、以及3毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該第一時間段係介於1至14天，諸如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、或14天。在某些實例中，該第一時間段係7天。

【0084】 在某些實例中，在投予的第二時間段之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該增加劑量係進一步增加至日總劑量為120毫克之占諾美林及／或其鹽、以及12毫克之曲司胺的鹽，以40毫克之占諾美林及／或其鹽、以及4毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該第二時間段係介於7至21總天數（total days），諸如7總天數、8總天數、9總天數、10總天數、11總天數、12總天數、13總天數、14總天數、15總天數、16總天數、17總天數、18總天數、19總天數、20總天數、及21總天數。在某些實例中，該第二時段係14總天數。在某些實例中，如果該患者不能耐受該增加劑量，最適化劑量係該初始劑量。

【0085】 在某些實例中，在投予約21總天數之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該進一步增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該進一步增加劑量係再次增加至日總劑量為150毫克之占諾美林及／或其鹽、以及15毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及5毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該第三時間段係介於14至28總天數，諸如14總天數、15總天數、16總天數、17總天數、18總天數、19總天數、20總天數、21總天數、22總天數、23總天數、24總天數、25總天數、26總天數、27總天數、及28總天數。

在某些實例中，該第三時段係21總天數。在某些實例中，如果該患者不能耐受該進一步增加劑量，最適化劑量係該增加劑量。

【0086】 在某些實例中，在第四時間段之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該再次增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該再次增加劑量係增加至日總劑量為200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽，以66.7毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6.67毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該第四時間段係介於21至35總天數，諸如21總天數、22總天數、23總天數、24總天數、25總天數、26總天數、27總天數、28總天數、29總天數、30總天數、31總天數、32總天數、33總天數、34總天數、及35總天數。在某些實例中，該第四時段係28總天數。在某些實例中，如果該患者不能耐受該再次增加劑量，最適化劑量係該進一步增加劑量。

【0087】 在某些實例中，當該患者係小於55歲，該初始劑量係日總劑量為100毫克之占諾美林及／或其鹽、以及40毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。在某些實例中，在第一時間段之後，該初始劑量係增加至日總劑量為200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及40毫克之曲司胺的鹽，以100毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。在某些實例中，該第一時間段係介於1至7天，諸如1天、2天、3天、4天、5天、6天、或7天。在某些實例中，該第一時間段係1或2天。

【0088】 在某些實例中，在第二時間段之後，如果該小於55歲之患者可耐受該增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該增加劑量係進一步增加至日總劑量為250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及60毫克之曲司胺的鹽，以125毫克

之占諾美林及／或其鹽、以及30毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。在某些實例中，該第二時間段係介於3至14總天數，諸如3總天數、4總天數、5總天數、6總天數、7總天數、8總天數、9總天數、10總天數、11總天數、12總天數、13總天數、或14總天數。在某些實例中，該第二時間段係3至7總天數。在某些實例中，如果該患者不能耐受該增加劑量，最適化劑量係該初始劑量。

【0089】 「總天數 (Total days)」係指自初始劑量之投予時間段。因此，第一時間段係第二時間段之子集合。第二時間段係第三時間段之子集合。且第三時間段係第四時間段之子集合。

【0090】 在某些實例中，日總計量係選自：

25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽、
50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽、
50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
60 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 6 毫克之曲司胺的鹽、
75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、
75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
90 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 9 毫克之曲司胺的鹽、
100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 17.5 毫克之曲司胺的鹽、
100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
120 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 12 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、

175 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、以及
200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【0091】 在某些實例中，日總計量係選自：

60 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 6 毫克之曲司胺的鹽、
90 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 9 毫克之曲司胺的鹽、
120 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 12 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、以及
200 毫克占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽。

【0092】 在某些實例中，該日總劑量係 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、
以及 5 毫克之曲司胺的鹽。

【0093】 在某些實例中，該日總劑量係 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、
以及 10 毫克之曲司胺的鹽。

【0094】 在某些實例中，該日總劑量係 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、
以及 20 毫克之曲司胺的鹽。

【0095】 在某些實例中，該日總劑量係 75 毫克之占諾美林及／或其鹽、
以及 15 毫克之曲司胺的鹽。

【0096】 在某些實例中，該日總劑量係 75 毫克之占諾美林及／或其鹽、
以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【0097】 在某些實例中，該日總劑量係 100 毫克之占諾美林及／或其
鹽、以及 17.5 毫克之曲司胺的鹽。

【0098】 在某些實例中，該日總劑量係 100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽。

【0099】 在某些實例中，該日總劑量係 100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 40 毫克之曲司胺的鹽。

【0100】 在某些實例中，該日總劑量係 150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽。

【0101】 在某些實例中，該日總劑量係 150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【0102】 在某些實例中，該日總劑量係 150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 40 毫克之曲司胺的鹽。

【0103】 在某些實例中，該日總劑量係 175 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【0104】 在某些實例中，該日總劑量係 175 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 40 毫克之曲司胺的鹽。

【0105】 在某些實例中，該日總劑量係 200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【0106】 在某些實例中，該日總劑量係 200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 40 毫克之曲司胺的鹽。

【0107】 在一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內分六次投予至患者。在另一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內分五次投予至患者。在另一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內分四次投予至患者。在一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內

分三次投予至患者。在另一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內分二次投予至患者。在另一實例中，占諾美林及曲司胺氯化物係在24小時之期間內一次投予至患者。

【0108】 在某些實例中，該投予包含一天二次 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0109】 在某些實例中，該投予包含一天三次 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0110】 在某些實例中，該投予包含一天二次 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽、以及一天一次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 7.5 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0111】 在某些實例中，該投予包含一天二次 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0112】 在某些實例中，該投予包含一天二次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 7.5 毫克之曲司胺的鹽、以及一天一次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0113】 在某些實例中，該投予包含一天二次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0114】 在某些實例中，該投予包含一天三次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0115】 在某些實例中，該投予包含一天二次 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽、以及一天一次 75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0116】 在某些實例中，該投予包含一天二次75毫克之占諾美林及／或其鹽、以及10毫克之曲司胺的鹽、以及一天一次50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及10毫克之曲司胺的鹽的劑量時間表。

【0117】 在某些實例中，低劑量係分拆為TID，而非BID。BID保持曲司胺劑量盡可能的低，其最小量為每個膠囊10毫克之曲司胺。在某些實例中，起始劑量為50／5毫克、或50／7.5毫克之占諾美林／曲司胺分拆為TID，所以個別劑量為17／2.5毫克之占諾美林／曲司胺。

【0118】 在一實例中，曲司胺氯化物之延長釋放調配物係用在與占諾美林之組合中。在另一實例中，延長釋放曲司胺氯化物係在24小時之期間內分一至五次投予至患者。在一實例中，延長釋放曲司胺氯化物係在24小時之期間內分一至三次投予。在另一實例中，係在24小時之期間內使用5毫克至400毫克之延長釋放曲司胺氯化物。在一實例中，係在24小時之期間內使用20毫克至200毫克之延長釋放曲司胺氯化物。

【0119】 在一實例中，係在24小時之期間內將225毫克之占諾美林、及40毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將100毫克之占諾美林、及20毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將125毫克之占諾美林、及20毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將125毫克之占諾美林、及30毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將125毫克之占諾美林、及40毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將200毫克之占諾美林、及40毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將200毫克之占諾美林、及80毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另

一實例中，係在24小時之期間內將250毫克之占諾美林、及60毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將250毫克之占諾美林、及80毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將300毫克之占諾美林、及40毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將300毫克之占諾美林、及60毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將300毫克之占諾美林、及80毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將350毫克之占諾美林、及40毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將350毫克之占諾美林、及60毫克之曲司胺氯化物投予至患者。在另一實例中，係在24小時之期間內將350毫克之占諾美林、及80毫克之曲司胺氯化物投予至患者。

【0120】 在某些實例中，該日總劑量係介於60至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於6至30毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，該日總劑量係介於120至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於12至20毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，該日總劑量係60毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6毫克之曲司胺的鹽，以20毫克之占諾美林及／或其鹽、以及2.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該日總劑量係90毫克之占諾美林及／或其鹽、以及9毫克之曲司胺的鹽，以30毫克之占諾美林及／或其鹽、以及3.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該日總劑量係120毫克之占諾美林及／或其鹽、以及12毫克之曲司胺的鹽，以40毫克之占諾美林及／或其鹽、以及4.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該日總劑量係150毫克之占諾美林及／或其鹽、以及15毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及5.0

毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。在某些實例中，該日總劑量係200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽，以66.7毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6.67毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【0121】 在某些實例中，降低曲司胺之鹽的日總劑量係改善占諾美林及／或其鹽的整體耐受性。

隨機退出及降低復發風險

【0122】 本揭露內容提供一種用於降低失智相關精神病患者之復發風險的方法，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺的鹽。在某些實例中，當該患者係小於55歲，該日總劑量係介於100至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽。

【0123】 在某些實例中，具有精神病且以占諾美林及曲司胺治療之患者，其目標在於臨床上有意義之治療效益，例如，定義為降低至少30%之NPI-C H+D及CGI-I改善，諸如至少降低40%、或至少降低50%。對於該等改善之患者，其繼續使用占諾美林及曲司胺。在此實例中，該治療係預防復發，提供維持治療給該患者而非預防症狀發病；相較於攝取安慰劑之相同患者，這些患者使用所揭露之方法係經歷一初始復原，且接著以持續使用占諾美林及曲司胺來維持治療效果。

【0124】 在某些實例中，復發係藉由相較於投予前，在投予12或更多週之後增加至少40%之神經精神量表（Neuropsychiatric Inventory Clinician，NPI-C）核心分數、及臨床整體評估表-改善（Clinical Global Impression-Improvement，CGI-I）之分數為6或7來表示。在某些實例中，復發係藉由相較於投予前，在投予12

或更多週之後增加至少40%之神經精神量表幻覺及妄想（Neuropsychiatric Inventory Clinician hallucinations and delusions，NPI-C H+D）分數、及臨床整體評估表-改善（CGI-I）之分數為6或7來表示。在某些實例中，復發係藉由在投予期間以占諾美林及／或其鹽及曲司胺的鹽以外的抗精神病藥物治療失智相關之妄想或幻覺來表示。在某些實例中，復發係藉由患者停止占諾美林及／或其鹽及曲司胺的鹽的投予來表示。在某些實例中，復發係藉由因缺乏效果而廢止占諾美林及／或其鹽及曲司胺的鹽的投予來表示。在某些實例中，復發係藉由在投予期間該患者因精神病惡化、精神激動、或侵略性症狀而住院來表示。

【0125】 在某些實例中，所述投予導致該患者之NPI-C核心分數改善。在某些實例中，所述投予導致該患者之柯恩-曼斯菲爾德激動情緒行為量表（Cohen-Mansfield Agitation Inventory，CMAI）總分改善。

【0126】 在某些實例中，所述投予導致以下分數改善：NPI-C精神病分數、NPI-C精神激動分數、NPI-C侵略性分數、NPI-C總分、與精神病、精神激動、及侵略性相關之臨床整體評估表-嚴重（CGI-S）量表分數、或與精神病、精神激動、及侵略性相關之CGI-I量表分數。在某些實例中，NPI精神病分數包含幻覺及妄想領域分數之總和。

【0127】 在某些實例中，所述投予導致NPI-C核心分數改善。

【0128】 在某些實例中，在投予之前，該患者符合可能或大概是阿茲海默氏症的臨床標準。

【0129】 在某些實例中，在投予之前，該患者具有符合國際老年精神協會標準之精神症狀的病史。

【0130】 在某些實例中，在投予之前，該患者具有至少4之臨床整體評估表-嚴重性量表分數。

【0131】 在某些實例中，在投予之前，該患者具有阿茲海默氏症性失智伴隨中度至重度的妄想，該妄想係以在八個項目中有二個得到至少2之NPI-C妄想領域分數、及至少4之NPI精神激動／侵略性領域分數來定義。

【0132】 在某些實例中，在投予之前，該患者具有介於8及22之間的簡短智能測驗分數。

【0133】 在某些實例中，在投予之前，該患者不具有主要可歸因於阿茲海默氏症所導致之失智以外的病況的精神病症狀。

【0134】 本文所述之方法、組成物及應用之各自及每一者亦視需要地包括以下限制：該失智相關精神病並非阿茲海默氏症相關精神病、帕金森氏症相關精神病、躁鬱症、伴隨精神病之躁鬱症。

【0135】 在某些實例中，該治療係在臨床試驗環境之外發生。

醫藥組成物

【0136】 本文提供一種口服醫藥組成物，其包含複數個包含占諾美林或其鹽及視需要之第一塗層的占諾美林珠；以及複數個包含曲司胺之鹽及視需要之第二塗層的曲司胺珠。在某些實例中，曲司胺之鹽係選自曲司胺氯化物、曲司胺溴化物、曲司胺碘化物、及曲司胺醯酸。在某些實例中，第一塗層具有與第二塗層相同之組成物。

【0137】 在某些實例中，口服醫藥組成物包含複數個包含占諾美林或其鹽的占諾美林珠。在某些實例中，口服醫藥組成物包含複數個包含曲司胺之鹽的曲司胺珠。

【0138】 在某些實例中，該複數個占諾美林珠具有包含諾美林或其鹽之核及視需要之第一塗層。在某些實例中，該複數個曲司胺珠具有包含曲司胺鹽之核及視需要之第二塗層。

【0139】 在某些實例中，包含羥丙甲纖維素（HPMC）之膠囊殼含有不同族群之藥物珠（含有占諾美林酒石酸鹽或曲司胺氯化物），其中該等藥物珠大小相當，且以實質上相似之速率快速釋放活性物。膠囊殼於胃中溶解之後，藥物珠可能溶解於胃中、或通過幽門瓣完整進入十二指腸、或部分完整。然而，二藥物（二者皆為溶解型態及為未溶解型態）在消化道中的比例保持相對恆定，直到藥物被吸收。

【0140】 各藥物珠之調配物使得二個不同劑量範圍之活性物具有實質上相似地表現。活性物以實質上相似之速率釋放至血清中、或達到實質上相似之 T_{max} （ T_{max} ）。在某些實例中，一膠囊係包含50毫克酒石酸鹽形式之占諾美林、及10毫克曲司胺氯化物。50毫克游離鹼形式之占諾美林相當於約76毫克占諾美林酒石酸鹽。

【0141】 膠囊中藥物珠數量的差異係增加藥物珠之比例在藥物釋放及分散後不會保持實質上恆定的可能性。因此，在某些實例中，曲司胺珠係以較低的藥物乘載率（drug load）調配。曲司胺及占諾美林之有效劑量係含在大略等價數量的珠中。儘管在某些實例中之藥物乘載率的差別，曲司胺珠及占諾美林珠係以大略相似之速率釋放。舉例言之，如果使用美國藥典（United States Pharmacopeia, USP）溶解裝置來評估膠囊之溶解，溶解之占諾美林百分比係與溶解之曲司胺氯化物百分比實質上等價，諸如在10分鐘、20分鐘、或30分鐘時。

【0142】 在某些實例中，口服醫藥組成物係一膠囊，該膠囊包含複數個占諾美林珠（各所述複數個占諾美林珠具有一包含介於50重量%至90重量%之占諾美林酒石酸鹽、介於15重量%至65重量%之微晶纖維素、及介於0重量%至1重量%之抗壞血酸的核、及一視需要之包含介於0重量%至2重量%之滑石的第一塗層，其中各所述複數個占諾美林珠具有介於0.6毫米至0.85毫米之尺寸）；複數個曲司胺珠（各所述複數個曲司胺珠具有一包含介於8重量%至35重量%之曲司胺氯化物、介於45重量%至50重量%之微晶纖維素、及介於35重量%至40重量%之乳糖一水合物的核、及一視需要之包含介於0重量%至2重量%之滑石的第二塗層，其中各所述複數個曲司胺珠具有介於0.6毫米至0.85毫米之尺寸）；且在膠囊進入水性溶液後之最初的約20分鐘內，該複數個占諾美林珠及複數個曲司胺珠各具有大於約95%之溶解率。

【0143】 在某些實例中，各占諾美林珠包含66重量%之占諾美林酒石酸鹽、33重量%之微晶纖維素、0.5重量%之抗壞血酸、及0.5重量%之滑石。

【0144】 在某些實例中，各複數個曲司胺珠具有一包含介於4重量%至7重量%之曲司胺氯化物、介於45重量%至60重量%之微晶纖維素、及介於35重量%至50重量%之乳糖一水合物的核、及一視需要之包含介於0重量%至2重量%之滑石的第二塗層。

【0145】 在某些實例中，各曲司胺珠包含17.7重量%之曲司胺氯化物、46.8重量%之微晶纖維素、35重量%之乳糖一水合物、及0.5重量%之滑石。

【0146】 在某些實例中，各曲司胺珠包含4.4重量%之曲司胺氯化物、54.5重量%之微晶纖維素、40.6重量%之乳糖一水合物、及0.5重量%之滑石。在某些實例中，各曲司胺珠包含一包含4.4重量%之曲司胺氯化物、54.5重量%之微晶纖

維素、及40.6重量%之乳糖一水合物的核、及一視需要之包含0.5重量%之滑石的塗層。

【0147】 在某些實例中，該膠囊包含一口服醫藥組成物，其中各所述複數個占諾美林珠具有一包含66重量%之占諾美林酒石酸鹽、33重量%之微晶纖維素、0.5重量%之抗壞血酸的核、及一包含0.5重量%之滑石的塗層；各所述複數個曲司胺珠具有一包含17.7重量%之曲司胺氯化物、46.8重量%之微晶纖維素、35重量%之乳糖一水合物的核、及一包含0.5重量%之滑石的塗層。

【0148】 藥品亦可包括一或多種醫藥上可接受的鹽。藥品可包括一或多種醫藥上可接受的載劑。藥品可口服投予。藥品可使用片劑、錠劑、液體、乳劑、分散液、滴劑、膠囊、囊片、或軟膠囊（gel caps）、及其他本領域技藝者所知的用於口服投予的方法來口服遞送。

【0149】 藥品可呈立即釋放藥物的劑型。在一替代實例中，藥品可具有控制釋放劑型。

【0150】 藥品可呈使用本領域中已知的其他控制釋放調配物的劑型。

【0151】 在其他實例中，藥品係與一或多種療法組合，該療法包括心理治療及藥物。治療劑包括但不限於，抗精神病藥物、抗焦慮藥物、抗憂鬱藥物、鎮定劑、鎮靜劑、止痛劑、及本領域技藝者所知的其他藥理干預。治療劑可屬於多於一種藥物的範疇。例如，苯二氮平類可被認為是抗焦慮藥物、鎮定劑、及鎮靜劑。

珠／核賦形劑

【0152】 珠或核可包含一或多種賦形劑。在一實例中，賦形劑包括一或多種填料、結合劑、及界面活性劑。其他視需要的成分包括但不限於，助流劑、潤

滑劑、崩散劑、膨脹劑、及抗氧化劑。占諾美林或其醫藥上可接受之鹽、及曲司胺之鹽可在相同藥品之分開的基質中。

【0153】 在核中之占諾美林游離鹼的量可係至少10重量%、或至少15重量%、或至少20重量%、或至少25重量%、或至少30重量%。舉例言之，占諾美林酒石酸鹽之量可係核的至少50重量%、或至少55重量%、或至少60重量%、或至少65重量%、或至少70重量%、或至少75重量%、或至少80重量%、或至少85重量%，在約60重量%至約90重量%、或約65重量%至約85重量%的範圍中。應理解所有範圍包括作為端點的數值係考慮在內的，舉例言之，至少介於約15重量%至約90重量%、介於約20重量%至約85重量%、介於約30重量%至約85重量%、或介於約50重量%至約90重量%。在某些實例中，占諾美林珠包含介於30重量%至80重量%之占諾美林酒石酸鹽，諸如66重量%之占諾美林酒石酸鹽。

【0154】 在核中之曲司胺的鹽的量可係至少10重量%、或至少15重量%、或至少20重量%、或至少25重量%、或至少30重量%。舉例言之，曲司胺氯化物之量可係核的至少50重量%、或至少55重量%、或至少60重量%、或至少65重量%、或至少70重量%、或至少75重量%、或至少80重量%、或至少85重量%，在約60重量%至約90重量%、或約65重量%至約85重量%的範圍中。應理解所有範圍包括作為端點的數值係考慮在內的，舉例言之，至少介於約15重量%至約90重量%、介於約20重量%至約85重量%、介於約30重量%至約85重量%、或介於約50重量%至約90重量%。在某些實例中，該曲司胺係曲司胺氯化物。在某些實例中，曲司胺珠包含介於8重量%至35重量%之曲司胺氯化物，諸如17.7重量%之曲司胺氯化物。

【0155】 在一進一步之實例中，該基質包含聚合物，例如以修飾在基質中之活性物的釋放輪廓（**release profile**）。在一進一步之實例中，該聚合物包含水溶性聚合物。在一進一步之實例中，該水溶性聚合物係選自Eudragit™ RL、聚乙烯醇、聚乙烯氫吡咯酮、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、及其混合物。在一進一步之實例中，該聚合物包含不溶於水之聚合物。在一進一步之實例中，該不溶於水之聚合物係選自Eudragit™ RS、乙基纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、三乙酸纖維素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸異丙酯)、聚(丙烯酸異丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)、聚(乙烯)、聚(乙烯)低密度、聚(乙烯)高密度、聚(丙烯)、聚(對苯二甲酸乙二酯)、聚(乙烯異丁醚)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)、聚胺甲酸酯、及其混合物。

【0156】 填料包括但不限於，乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、微晶纖維素、微細纖維素、甘露醇、山梨醇、磷酸氫鈣、矽酸鋁、非晶矽、及氯化鈉、及磷酸氫鈣二水合物（**dibasic calcium phosphate dihydrate**）。在一實例中，該填料係非水溶性的，雖然其可吸收水。在一實例中，該填料係球型化輔助劑（**spheronization aid**）。球型化輔助劑可包括一或多種交聯聚維酮（**crospovidone**）、角叉菜膠、殼聚糖、果膠酯酸、甘油酯、 β -環糊精（ **β -CD**）、纖維素衍生物、微晶纖維素、粉狀纖維素、polyplasdone交聯聚維酮、及聚環氧乙烷。在一實例中，填料包括微晶纖維素。

【0157】 在占諾美林核中之填料的量不受特別限制。在實例中，填料（例如，微晶纖維素）的量可在以下範圍內：約10重量%至約70重量%、或約16重量%至約23重量%、或至少19重量%、或至少19.5重量%，例如約20重量%。在某些實例中，占諾美林珠包含介於約15重量%至約65重量%之微晶纖維素，諸如介於約15重量%至約20重量%、介於約20重量%至約25重量%、介於約25重量%至約30重量%、介於約30重量%至約35重量%、介於約35重量%至約40重量%、介於約40重量%至約45重量%、介於約45重量%至約50重量%、介於約50重量%至約55重量%、介於約55重量%至約60重量%、或介於約60重量%至約65重量%。在某些實例中，占諾美林珠包含33.5重量%之微晶纖維素。

【0158】 在曲司胺核中之填料的量不受特別限制。在實例中，填料（例如，微晶纖維素或乳糖）的量可在以下範圍內：約10重量%至約80重量%、或約16重量%至約23重量%、或至少19重量%、或至少19.5重量%，例如約20重量%。在某些實例中，曲司胺珠包含介於25重量%至80重量%之微晶纖維素，諸如介於約25重量%至30重量%、介於約30重量%至35重量%、介於約35重量%至40重量%、介於約40重量%至45重量%、介於約45重量%至50重量%、介於約50重量%至55重量%、介於約55重量%至60重量%、介於約60重量%至65重量%、介於約65重量%至70重量%、介於約70重量%至75重量%、或介於約75重量%至80重量%。在某些實例中，曲司胺珠包含46.8重量%之微晶纖維素。

【0159】 在某些實例中，曲司胺珠包含介於約15重量%至約70重量%之乳糖一水合物，諸如介於約15重量%至20重量%、介於約20重量%至25重量%、介於約25重量%至30重量%、介於約30重量%至35重量%、介於約35重量%至40重量%、介於約40重量%至45重量%、介於約45重量%至50重量%、介於約50重量%

至55重量%、介於約55重量%至60重量%、介於約60重量%至65重量%、或介於約65重量%至70重量%。在某些實例中，曲司胺珠包含35重量%之乳糖一水合物。

【0160】 結合劑包括但不限於，纖維素醚、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、丙基纖維素、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素，例如羥丙甲纖維素2910、Methocel™ E）、羧甲基纖維素、澱粉、預糊化澱粉、阿拉伯膠、龍膠、明膠、聚乙烯氫吡咯酮（聚乙烯吡咯烷酮）、交聯聚乙烯氫吡咯酮、藻酸鈉、微晶纖維素、及低級烷基取代的羥丙基纖維素。在一實例中，該結合劑係選自濕結合劑。在一實例中，該結合劑係選自纖維素醚，例如羥丙甲纖維素。

【0161】 在占諾美林核中之結合劑的量不受特別限制。在實例中，結合劑（例如，羥丙甲纖維素）的量可介於約1重量%至約10重量%、介於約2重量%至約8重量%、或介於約4重量%至約6重量%，例如約5重量%。

【0162】 在曲司胺核中之結合劑的量不受特別限制。在實例中，結合劑（例如，羥丙甲纖維素）的量可介於約1重量%至約10重量%、介於約2重量%至約8重量%、或介於約4重量%至約6重量%，例如約5重量%。

【0163】 界面活性劑包括但不限於，陰離子界面活性劑（包括月桂基硫酸鈉、脫氧膽酸鈉、磺琥珀酸鈉二辛酯、及硬脂富馬酸鈉）、非離子界面活性劑（包括聚氧乙烯醚、及聚山梨醇酯80）、以及陽離子界面活性劑（包括四級銨化合物）。在一實例中，界面活性劑係選自陰離子界面活性劑，例如月桂基硫酸鈉。

【0164】 在占諾美林核中之（例如作為加工輔助劑之）界面活性劑的量係不受特別限制。在實例中，界面活性劑（例如，微晶纖維素）的量可在以下範圍

內：介於約0.1重量%至約1重量%、介於約0.2重量%至約0.8重量%、或介於約0.4重量%至約0.6重量%，例如約0.5重量%。

【0165】 在曲司胺核中之（例如作為加工輔助劑之）界面活性劑的量係不受特別限制。在實例中，界面活性劑（例如，月桂基硫酸鈉）的量可在以下範圍內：介於約0.1重量%至約1重量%、介於約0.2重量%至約0.8重量%、或介於約0.4重量%至約0.6重量%，例如約0.5重量%。

【0166】 崩散劑包括但不限於，澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯聚乙烯氫吡咯酮、及甘醇酸澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素、及羥丙基澱粉。

【0167】 助滑劑包括但不限於，各種分子量的聚乙二醇、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、矽酸鈣、氣相二氧化矽、碳酸鎂、月桂硫酸鎂、硬脂酸鋁、硬脂酸、棕櫚酸、鯨蠟醇、硬脂醇、及滑石。

【0168】 潤滑劑包括但不限於，硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋁、及矽化滑石。在某些實例中，占諾美林珠包含介於0重量%至2重量%之滑石，諸如0.5重量%之滑石。在某些實例中，曲司胺珠包含介於0重量%至2重量%之滑石，諸如0.5重量%之滑石。

【0169】 在某些實例中，該調配物進一步包含一或多種抗氧化劑。醫藥上可接受之抗氧化劑的例子包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、及諸如此類；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基甲氧苯（BHA）、丁基羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、五倍子酸丙酯、 α -生育酚、及諸如此類；(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨醇、酒石酸、磷酸、及諸如此類。在某些實例中，

調配物包含少於1重量%之抗氧化劑，諸如0.9重量%、0.8重量%、0.7重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.3重量%、0.2重量%、0.1重量%、0.09重量%、0.08重量%、0.07重量%、0.06重量%、0.05重量%、0.04重量%、0.03重量%、0.02重量%、或0.01重量%。

【0170】 在某些實例中，口服醫藥組成物進一步包含抗壞血酸。在某些實例中，口服醫藥組成物包含介於0.2重量%至1重量%之抗壞血酸。在某些實例中，口服醫藥組成物包含約0.5重量%之抗壞血酸。在某些實例中，口服醫藥組成物進一步包含丁基羥基甲苯。在某些實例中，口服醫藥組成物包含介於0.01重量%至0.1重量%之丁基羥基甲苯。在某些實例中，口服醫藥組成物包含約0.05重量%之丁基羥基甲苯。在某些實例中，調配物包含約0.05重量%之BHT、或0.5重量%之抗壞血酸。在某些實例中，抗氧化物係存在於占諾美林核中、或占諾美林珠中。

【0171】 在某些實例中，占諾美林珠包含介於30重量%至80重量%之占諾美林酒石酸鹽、介於15重量%至65重量%之微晶纖維素、及介於0重量%至2重量%之滑石。在某些實例中，曲司胺珠包含介於0.2重量%至2重量%之滑石，諸如0.5重量%之滑石。在某些實例中，曲司胺珠包含介於8重量%至35重量%之曲司胺氯化物、介於25重量%至80重量%之微晶纖維素、介於15重量%至70重量%之乳糖一水合物、及介於0.2重量%至2重量%之滑石。

【0172】 在某些實例中，占諾美林酒石酸鹽藥物珠包含66重量%之占諾美林酒石酸鹽、33至34重量%之微晶纖維素、及0.5重量%之滑石。在某些實例中，曲司胺氯化物珠包含17.7重量%之曲司胺氯化物、46.8重量%之微晶纖維素、35重量%之乳糖一水合物、及0.5重量%之滑石。在此實施例中，占諾美林酒石酸鹽珠所含有之占諾美林為曲司胺氯化物珠所含有之曲司胺氯化物的至少約2.5倍。

【0173】 依劑量需求，可以不同量的占諾美林酒石酸鹽、及曲司胺氯化物製備膠囊。在多種實例中，膠囊含有25毫克占諾美林及10毫克曲司胺氯化物、50毫克占諾美林及10毫克曲司胺氯化物、50毫克占諾美林及20毫克曲司胺氯化物、75毫克占諾美林及10毫克曲司胺氯化物、75毫克占諾美林及20毫克曲司胺氯化物、125毫克占諾美林及30毫克曲司胺氯化物、或125毫克占諾美林及40毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有25毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及10毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有50毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及10毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有50毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及20毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有75毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及10毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有75毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及20毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有125毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及20毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有125毫克占諾美林酒石酸鹽形式之占諾美林、及40毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有150毫克占諾美林、及20毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有150毫克占諾美林、及30毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有150毫克占諾美林、及40毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有175毫克占諾美林、及20毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有175毫克占諾美林、及30毫克曲司胺氯化物。在某些實例中，膠囊含有175毫克占諾美林、及40毫克曲司胺氯化物。

【0174】 在另一實例中，藥品含有5毫克至700毫克之占諾美林。在一實例中，藥品含有25毫克至300毫克之占諾美林。

【0175】 在另一實例中，藥品含有1毫克至400毫克之曲司胺氯化物。在一實例中，藥品含有6.5毫克至200毫克之曲司胺氯化物。

【0176】 在一實例中，延長釋放之曲司胺氯化物係用作藥品中之曲司胺氯化物。在另一實例中，藥品含有一毫克至400毫克之延長釋放之曲司胺氯化物。在一實例中，藥品含有6.5毫克至200毫克之延長釋放之曲司胺氯化物。

【0177】 在一實例中，藥品含有75毫克或225毫克之占諾美林，且該相同藥品含有20毫克或40毫克之曲司胺氯化物。在另一實例中，藥品含有75毫克或225毫克之占諾美林，且要共投予之不同藥品含有20毫克或40毫克之曲司胺氯化物。

【0178】 已觀察到，在55歲或大於55歲之患者族群中， < 40 毫克之曲司胺氯化物的劑量相較於更高的劑量表現更佳。在某些實例中，曲司胺氯化物的劑量 < 30 毫克，諸如 < 20 毫克。曲司胺劑量係與至少200毫克之占諾美林共投予至有需要之患者。此關係亦可以占諾美林及曲司胺之比例表示，當占諾美林／曲司胺之比例為5:1（如用在思覺失調症患者之EMERGENT-1試驗中）係對長者導致不欲的耐受性，當占諾美林／曲司胺之比例為6:1或7.5:1時耐受性較佳。在某些實例中，占諾美林對曲司胺的比例大於5:1，諸如大於6:1、大於7.5:1、或大於10:1。在某些實例中，占諾美林對曲司胺的比例係10:1。

珠塗層

【0179】 在其他實例中，珠可以官能或非官能塗層塗佈，諸如美學性、操作性、或穩定性。在某些實例中，珠可以pH敏感性塗層塗佈，以使其不會在胃的低pH中溶解。非官能塗層可用於維持珠間的化學性分隔，或為了裝飾性原因。

【0180】 在某些實例中，珠包含滑石塗層，其（例如）幫助流動性及混合。一般而言，珠包含介於0重量%至2重量%之滑石的塗層，諸如0重量%至0.5重量

%滑石、0.4重量%至0.6重量%滑石、0.5重量%至1重量%滑石、1重量%至1.5重量%滑石、或1.5重量%至2重量%滑石。在某些實例中，珠包含0.5重量%滑石之塗層（相較於珠的總重）。在某些實例中，第一塗層包含滑石。在某些實例中，第二塗層包含滑石。在進一步實例中，控制釋放調配物包含半透塗層。占諾美林及曲司胺氯化物可在相同調配物的不同塗層中。占諾美林及曲司胺氯化物可在不同調配物的不同塗層中或在另一實例之不同劑量載體的不同塗層中。在進一步實例中，該半透塗層包含一聚合物。在進一步實例中，該控制釋放調配物包含一使占諾美林及曲司胺氯化物懸浮的基質。

【0181】 在某些實例中，塗層厚度分布可以所增加的塗層材料重量（基於經塗佈珠之總重）來表示。因此，在一實例中，塗層厚度分布係至少2%（基於經塗佈珠之總重）。在另一實例中，塗層厚度分布係至少3%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少4%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少5%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少6%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少7%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少8%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少9%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少10%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少11%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少12%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少13%。在另一實例中，塗層厚度分布係至少14%。

【0182】 舉例言之，基於經塗佈珠之總重，珠與珠之間的塗層厚度差異可在 ± 1 至7%的範圍內。基於經塗佈珠之總重，塗層厚度分布可介於約2%至約14%，諸如介於約3%至約13%、介於約4%至約12%、介於約5%至約11%、介於約6%至約10%、介於約7%至9%、介於約3%至14%、介於約4%至14%、介於約4%至13%、或介於4%至約12%。

【0183】 在一實例中，相較於占諾美林或曲司胺氯化物之其他劑型，口服投予劑型的吸收（曲線下的區域，AUC）係有利地增加。在不受任何理論約束下，吸收的增加係被表現偽延長釋放輪廓的劑型所影響。偽延長釋放輪廓係被一或多種因素影響，包括塗層厚度分布（當存在時）、珠粒度分布、及具有不規則珠形狀的珠。舉例言之，在一實例中，其中珠具有塗層厚度分布，針對具有相對薄之塗層的珠，該塗層在觸發pH（trigger pH）下相對快速地完全溶解以釋放占諾美林及／或曲司胺氯化物組成物，然而，針對具有相對厚之塗層的珠，該塗層需稍長時間以完全溶解及釋放占諾美林及／或曲司胺氯化物組成物。在一實例中，當珠具有粒度分布及／或不規則珠形狀，珠的腸通過時間可因珠尺寸及／或形狀而變化，致使直到達到塗層溶解pH之通過時間變化，因此導致偽延長釋放輪廓。在另一實例中，當口服投予（在膠囊殼內或沒有膠囊殼）時，劑型展現實質上等價之（例如生物等價） $C_{\text{最大值}}$ （ C_{max} ）及／或AUC特性。

【0184】 在某些實例中，劑型係提供一漸進的且可預期的吸收曲線。在一實例中，在一劑對一劑的基礎（dose-to-dose basis）下，因為珠係分開塗佈的，劑型的 $T_{\text{最大值}}$ （當口服投予）更穩定。一可預期的、恆定的 $T_{\text{最大值}}$ 對於完成更恆定、持續的治療效果而言係有利的。舉例言之，加工相關之塗層厚度變化、或對塗層溶解之其他影響僅影響劑型中之占諾美林及曲司胺氯化物的一部份。其傾向導致偽延長釋放表現。相比之下，經塗佈的膠囊包含占諾美林及曲司胺氯化物微球體，其在膠囊與膠囊之間表現出顯著的吸收時間變化性。

【0185】 在某些實例中，口服醫藥組成物包含占諾美林及／或其鹽、及曲司胺氯化物，其用於治療一有需要之患者的蕈毒鹼性失調，其中當投予至有需要之患者，該組成物係足以提供包含對於占諾美林2小時之中位 $T_{\text{最大值}}$ 、及對於曲司

胺1小時之中位 $T_{\text{最大值}}$ 的體內血漿輪廓。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含介於48.5至121.3皮克／毫升／毫克 (pg/mL/mg) 的平均劑量標準化 $C_{\text{最大值}}$ 。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含介於156至375皮克／毫升／毫克的曲司胺之平均劑量標準化 $C_{\text{最大值}}$ 。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含介於263至577小時 皮克／毫升／毫克 (hr·pg/mL/mg) 的占諾美林之平均劑量標準化 AUC_{0-12} 。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含介於881至2024 小時 皮克／毫升／毫克的曲司胺之平均劑量標準化 AUC_{0-12} 。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含 7850 ± 3360 皮克／毫升 (pg/mL) 的曲司胺之平均 $C_{\text{最大值}}$ 。在某些實例中，活體內血漿輪廓進一步包含 41900 ± 15500 小時 皮克／毫升 (hr·pg/mL) 的平均 AUC_{0-12} 。

【0186】 在另一實例中，劑型展現有利的儲存穩定性，例如藉由在儲存後占諾美林之存在量來測量、及／或藉由相關物質的總量來測量。可在典型環境條件(例如，25°C及60%相對溼度)或促進穩定性條件(包含增加溫度及／或濕度)下儲存後評估儲存穩定性。

【0187】 除非另有說明，係將劑型及方法考慮在內，以包括一或多種以下所描述之額外視需要之元件、特徵及步驟(包括該等顯示於圖式及實施例中者)之任意組合的實例。珠及其特性的參考資料亦同等的用於珠群(例如複數個該珠)。類似地，核及其特性的參考資料亦同等的用於核群(例如複數個該核)。

【0188】 腸溶(胃抗性)衣材料(例如聚合物)，可以是一會在pH高於胃之腸液(諸如pH大於4.5)中溶解者，諸如在小腸中溶解，因此容許活性物質在小腸區域中釋放，且實質上不會在GI道之上部釋放。在一實例中，腸溶材料在pH介於約4.5至約5.5之水性溶液中開始溶解。在另一實例中，腸溶材料在pH約5之

水性溶液中快速溶解。在另一實例中，腸溶材料在pH約5.5之水性溶液中快速溶解。

【0189】 舉例言之，pH敏感性材料不會顯著地溶解，直到劑型從胃中排出。小腸的pH在十二指腸球部逐漸自約4.5增加至6.5，在小腸遠端（迴腸）中增加至約7.2。為提供可預計相當於約3小時（例如2至3小時）之小腸通過時間的溶解、及允許其中可重現的釋放，該塗層應在十二指腸之pH範圍內開始溶解，且在小腸之pH範圍內持續溶解。因此，腸溶衣的量（厚度）應在約三小時通過時間之期間實質上溶解於小腸（例如近端及中間小腸）中。

【0190】 適合的腸溶（胃抗性）材料包括但不限於，交聯聚乙烯吡咯酮；非交聯聚乙烯吡咯酮；鄰苯二甲酸羥丙甲基纖維素、乙酸琥珀酸羥丙甲基纖維素、乙酸琥珀酸纖維素；乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸偏苯三酸纖維素；乙酸鄰苯二甲酸澱粉；乙酸鄰苯二甲酸聚乙烯；羧甲基纖維素；鄰苯二甲酸甲基纖維素；琥珀酸甲基纖維素；鄰苯二甲酸琥珀酸甲基纖維素；甲基纖維素鄰苯二甲酸半酯；琥珀酸乙基纖維素；羧甲醯胺；甲基丙烯酸鉀二乙基苯共聚物；聚乙烯醇；聚氧乙二醇；聚乙二醇；藻酸鈉；半乳甘露聚糖；羧基聚亞甲基；羧甲基澱粉鈉；丙烯酸及／或甲基丙烯酸與選自以下單體的共聚物：甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸月桂酯、甲基丙烯酸苯酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸異丙酯、丙烯酸異丁酯、或丙烯酸十八烷基酯，例如，Eudragit™-L及-S系列，包括可購自Evonik Industries的L 100-55、L 30 D-55、L 100、S 100、L 12.5、及S 12.5；乙酸聚乙烯；脂肪；油；蠟；脂肪醇；蟲膠；玉米蛋白；麩質；丙烯酸乙酯-馬來酸酐共聚物；馬來酸酐-乙基甲基醚共聚物；苯乙烯-馬來酸共聚物；2-乙基-己基-丙烯酸馬來酸

酞；巴豆酸-乙酸乙烯酯共聚物；麩胺酸／麩胺酸酯共聚物；羧甲基乙基纖維素單辛酸甘油酯；聚精胺酸；聚(乙烯)；聚(丙烯)；聚(環氧乙烷)；聚(對酞酸乙二酯)；聚(乙基異丁基醚)；聚(氯乙烯)；及聚胺甲酸乙酯。亦可使用腸溶材料之組合。在一實例中，腸溶材料在pH5.5及更高時快速溶解，以提供在上腸道之快速溶解。舉例言之，腸溶材料可選自甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯的共聚物、及甲基丙烯酸與丙烯酸乙酯的共聚物。舉例言之，腸溶共聚物係聚(甲基丙烯酸共丙烯酸乙酯)1:1 (Eudragit™ L 30 D-55、及Eudragit™ L 100-55)。

【0191】 腸溶衣塗層之其他適合的例子包括蜂蠟及甘油單硬脂酸酯；蜂蠟、蟲膠及纖維素；及鯨蠟醇、乳香及蟲膠；及蟲膠及硬脂酸；乙酸聚乙烯及乙基纖維素；及聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物 (Eudragit™ L 30D)；甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯的共聚物、或含有金屬硬脂酸鹽的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物。該等塗層包含脂肪及脂肪酸的混合物、蟲膠及蟲膠衍生物、及鄰苯二甲酸纖維素 (cellulose acid phthalates)，例如該些含有游離羧基者。

【0192】 如本領域所知，可以添加一或多種塑化劑至腸溶聚合物以增加其可撓性、並降低脆性。適合的塑化劑包括，例如檸檬酸丁酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇 (PEG，諸如PEG 6000)、乙醯基檸檬酸三乙酯、及甘油三乙酸酯。在一實例中，塑化劑係檸檬酸三乙酯。雖然一些腸溶材料係可撓的且不需要塑化劑，更多脆性聚合物 (例如Eudragit™ L/S型、Eudragit™ RL/RS、及Eudragit™ FS 30 D) 受益於塑化劑，例如，基於乾聚合物質量，檸檬酸三乙酯與聚(甲基丙烯酸共丙烯酸乙酯)1:1係介於5重量%至30重量%的範圍內、介於約8重量%至約12重量%。

【0193】 在某些實例中，如本領域所知，腸溶衣包含一或多種抗黏劑（抗黏著劑）以降低膜的黏性及避免凝聚。合適的抗黏劑包括但不限於，滑石、單硬脂酸甘油酯、氣相二氧化矽（例如Aerosil™ 200）、沉澱二氧化矽（例如Sipernat™ PQ）、及硬脂酸鎂。抗黏劑可以任意合適的量使用，例如基於乾聚合物質量，介於約10重量%至100重量%的範圍中、介於約10重量%至約50重量%、介於約10重量%至約30重量%、或介於約15重量%至約30重量%。舉例言之，在一實例中，其基於乾聚合物質量，係介於15重量%至約30重量%的範圍中。

【0194】 如本領域所知，可以添加一或多種界面活性劑至腸溶衣混合物以增加物質的可溼性、及／或穩定懸浮液。界面活性劑包括聚山梨醇酯80、山梨糖醇酐單油酸酯、十二烷基硫酸鈉、及本文所述的其他界面活性劑。

【0195】 任意適合的程序可形成腸溶衣。塗佈程序包括鍋塗佈、流態床塗佈、及乾塗佈（例如熱乾塗佈、及靜電乾塗佈）。使用溶劑之鍋塗佈及流態床塗佈係成熟的程序。在液體塗佈中，腸溶材料及視需要之賦形劑（例如色素、塑化劑、抗黏劑）係在有機溶劑或水中混合，以形成溶液或懸浮液。塗佈溶液或懸浮液係在鍋塗佈器或流態床乾燥器中噴塗成固體劑型，並藉由熱空氣乾燥。舉例言之，在沃斯特（Wurster）流態床塗佈程序中，塗佈液係自流態床裝置之底部噴塗。或者，塗佈液係藉由頂部噴塗來施用。在某些實例中，施用水平噴塗。

【0196】 所施用之腸溶材料的量係足以達到所欲之酸抗性及釋放心質。舉例言之，在一實例中，腸溶塗層的量符合USP <711>對延遲釋放劑型的要求（USP 36-NF 31），從而在0.1 N HCl中2小時後不會釋放10.0重量%之藥物。在某些實例中，調配物在pH 6.8緩衝溶液中20分鐘釋放至少80%之活性物，例如，使用USP 36-NF 31節 <711>的溶解方法。

【0197】 在一實例中，腸溶衣係以以下範圍之量存在：藉由相較於未經塗佈之粒子核所增加之重量來測量，介於約10%至40%、或介於25%至約35%，或者基於未經塗佈之粒子核的重量，增加介於約25%至約31%之重量、增加介於約27%至約31%之重量、或增加介於約28.5%至約31%之重量。

【0198】 調配物可包括其中設置有珠的膠囊殼。軟膠囊殼及硬膠囊殼係已知者。在一實例中，膠囊殼係硬膠囊殼，例如明膠膠囊殼、或植物性硬膠囊殼。在某些實例中，膠囊殼包含一或多種本文所述之腸溶衣。在加速儲存期間，明膠膠囊可能瓦解。因此，在某些實例中，調配物可包括羥丙基甲基纖維素膠囊殼。

【0199】 因此，例如，一實例係組合多種上述之特徵，包括醫藥組成物劑型，其包含複數個占諾美林珠，該珠包含一包含占諾美林酒石酸鹽的核、填料（視需要之微晶纖維素）、黏合劑（視需要之羥丙甲纖維素）、及圍繞該殼的腸溶衣（視需要之Eudragit™ L 30 D-55），其中該複數個珠具有介於約0.7毫米至約2.5毫米之範圍的粒度分布，其中基於珠核之重量該腸溶衣介於約20%至約40%之範圍，且其中該珠係設置於膠囊殼中。

粒度及形狀

【0200】 該複數個珠具有粒度分布。該複數個珠具有珠形狀。該複數個珠具有塗層厚度分布（當存在時）。

【0201】 具有粒度分布的珠顯示出表現有利的藥物動力學。在不受任何理論約束下，係將藥物動力學受具有核尺寸分布之複數個珠影響考慮在內。

【0202】 在一實例中，珠的粒度在以下範圍中：介於約0.4毫米至約1.2毫米，諸如介於約0.4毫米至約0.5毫米、介於約0.5毫米至約0.6毫米、介於約0.6毫米至約0.7毫米、介於約0.7毫米至約0.8毫米、介於約0.8毫米至約0.9毫米、介於

約0.9毫米至約1.0毫米、介於約1.0毫米至約1.1毫米、或介於約1.1毫米至約1.2毫米。在某些實例中，占諾美林珠的尺寸係介於約0.425毫米至約1.18毫米。在某些實例中，占諾美林珠的尺寸係介於約0.6毫米至約0.85毫米。在某些實例中，曲司胺珠的尺寸係介於約0.425毫米至約1.18毫米。在某些實例中，曲司胺珠的尺寸係介於約0.6毫米至約0.85毫米。

【0203】 可以使用珠或珠的混合物，例如，在懸浮液中、填入膠囊、壓縮成錠、或填入囊袋。可將經修飾釋放之珠的一或多種型態混合、並封裝，或在個體的食物上作為撒料（sprinkle）使用。在某些實例中，口服固體劑型可為此等之任意劑型。在某些實例中，劑型係膠囊。

【0204】 當珠的粒度變得太小，活性物含量的變化性會增加。當珠的粒度變得太大，對於標示為透過噴灑投予（例如，在蘋果醬或其他軟性食物（諸如果凍）上）且不經咀嚼即吞嚥、或透過腸飼管投予之藥物產品而言該珠係過大的。此外，當粒度增加，相較於較小的粒子，較大的粒子塗佈更多，導致較低的相對純度（相較於較小的粒子）。需要相對更多的珠以符合所標示之每個膠囊的強度。以足夠大的粒子填充膠囊殼以符合所標示之每個膠囊的強度變得困難或不可能（例如，填充尺寸0的膠囊至占諾美林游離鹼的強度為75-毫克）。

【0205】 在一實例中，珠係經調配為膠囊，例如使用封裝機器。多種膠囊尺寸可容納該標的調配物之強度及填充重量。用於填充重量範圍介於約15毫克至約630毫克之膠囊尺寸的範圍係00至5。

【0206】 珠可被分類（例如透過篩選）至所欲的粒度。在某些實例中，粒度範圍係上述關於核的任意粒度範圍、或組合。在一實例中，粒度範圍係與未經

塗佈之核的粒度相同。舉例言之，可篩選珠，使5%或更少重量的珠核留在#12篩目（1.68毫米）網上，且10%或更少重量通過#202篩目（0.84毫米）網。

製作方法

【0207】 本文提供一種用於製備口服醫藥組成物之方法，包含混合珠，該珠包含複數個包含占諾美林或其醫藥上可接受之鹽的占諾美林珠、與複數個包含曲司胺之鹽（諸如曲司胺氯化物）的曲司胺珠。在某些實例中，該方法進一步包含將該經混合的珠調配成膠囊。

【0208】 本文亦揭露一種用於製備劑型的方法，包含塗佈一包含占諾美林或其醫藥上可接受之鹽的核、以及一賦形劑與一腸溶聚合物以形成腸溶衣、以及塗佈一包含曲司胺氯化物或其醫藥上可接受之鹽的核、以及一賦形劑與一腸溶聚合物以形成腸溶衣。視需要地，該核可藉由濕式造粒方法而形成。視需要地，在腸溶性塗佈之前，藥物珠係被分類（例如透過篩選）至所欲的粒度範圍，且視需要在腸溶性塗佈之後再次進行。

【0209】 藥物珠可藉由不同程序而製作，包括但不限於，球化一經擠壓之濕塊、並在流態床中塗佈惰性核球。在某些實例中，珠係藉由擠壓及球化而製備。

【0210】 珠係經調配以自由流動，並與現今的封裝設備兼容。在一些實例中，係摻合珠以形成均質混合物，在單一階段中填入膠囊中。在其他實例中，係使用二階段膠囊填充器將珠分開填入膠囊中。

【0211】 任意適當的程序可形成核，該核包含占諾美林或其醫藥上可接受之鹽。在一實例中，核係藉由將占諾美林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑之混合物造粒而形成，並研磨至所欲的粒度範圍。在另一實例中，核可藉由擠壓及球化占諾美林或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑之混合物而形成。

【0212】 任意適當的程序可形成核，該核包含曲司胺氯化物或其醫藥上可接受之鹽。在一實例中，核係藉由將曲司胺氯化物或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑之混合物造粒而形成，並研磨至所欲的粒度範圍。在另一實例中，核可藉由擠壓及球化曲司胺氯化物或其醫藥上可接受之鹽與賦形劑之混合物而形成。

【0213】 造粒程序可包括流態床造粒、濕式造粒、熱熔造粒、及噴霧冷凝。其他程序包括結塊及碾壓。可先將造粒之混合物乾摻合。經乾摻合之乾的成分可在擠壓前與水混合。

【0214】 將占諾美林或其醫藥上可接受之鹽及曲司胺氯化物與賦形劑之混合物擠壓及球化，提供所欲之具有本文所述粒度分布及一或多種其他所欲性質的核。在某些實例中，短的程序時間可導致更穩定的產品。舉例言之，降低球化、降低摩擦及相關的熱、降低產品暴露至空氣的時間（不論當濕潤時及／或包裝前）、減少氧化。另一方面，藉由擠壓及球化的快速程序會導致劣質的產品，諸如具有落於所欲粒徑範圍之外的珠核大碎片。球化輔助劑所吸收之濕氣（其隨時間發生）係影響該珠之球化性質。

【0215】 因此，在一實例中，在乾燥前該造粒混合物的含水量係介於約20重量%至約40重量%，諸如介於約25重量%至約35重量%、介於約28重量%至約32重量%、至少約28重量%、至少約28.5、介於約27重量%至約31重量%、或介於約28.5重量%至約31重量%。

【0216】 在某些實例中，可在擠壓前維持濕塊，使得球化輔助劑隨造粒液體膨脹。維持時間可為至少15分鐘，諸如至少30分鐘、至少45分鐘、或至少60分鐘。在某些實例中，維持時間的範圍介於約15分鐘至約120分鐘，諸如介於30至100分鐘、或介於60至90分鐘。

【0217】 如上關於核所述，該方法可包括一在視需要之塗佈前分類核之步驟（例如藉由篩選）以將粒子保持在預定之尺寸範圍中，例如，在以下範圍中之尺寸：介於約0.7毫米至約2.8毫米，諸如介於約0.7毫米至約2.5毫米、介於約0.8毫米至約1.7毫米、或本文所述之任意範圍。

【0218】 如上關於珠所述，該方法可包括一在視需要之塗佈後分類珠之步驟（例如藉由篩選）以將粒子保持在尺寸範圍中，例如，在以下範圍中之尺寸：介於約0.7毫米至約2.8毫米，諸如介於約0.7毫米至約2.5毫米、或介於約0.8毫米至約1.7毫米、或本文所述之任意範圍。

【0219】 在擠壓及球化程序中，可單獨或以其一或多種組合採用以下視需要之特徵。水可為造粒劑。微晶纖維素可在核中作為球化輔助劑。羥丙甲纖維素可作為黏合劑而包括在核中。擠壓濾網的尺寸可為1.0毫米。球化器的摩擦板可為交叉排線的。球化器的摩擦板可係以至少約3毫米、或大於約3毫米、或至少約4毫米、或大於約4毫米、或介於約3毫米至約7毫米之範圍、或約5毫米之方形間距交叉排線。球化時間可為少於約5分鐘、或少於約4分鐘、或少於約3分鐘、或少於約2分鐘、或至多1分鐘。經球化粒子可包括非球形粒子（即，不規則形狀），例如，經球化粒子實質上的一部分，諸如其至少約20重量%、至少約30重量%、至少約40重量%、至少約50重量%、至少約60重量%、或至少約70重量%。

【0220】 在某些實例中，醫藥組成物係與乾燥劑（例如醫藥等級矽膠、結晶矽酸鋁鈉、結晶矽酸鋁鉀、或結晶矽酸鋁鈣、矽酸膠、無水硫酸鈣、及諸如此類）一同儲存。

【0221】 在某些實例中，醫藥組成物係與吸氧劑一同儲存。

【0222】 在某些實例中，醫藥組成物係在乾燥惰性氣體（諸如氮、氦、氬、氖、氫、氬、或其混合）下儲存。

【0223】 在某些實例中，醫藥組成物係在降壓（相較於外在環境空氣）下儲存。

【0224】 在某些實例中，醫藥組成物係在降溫（例如在冷藏溫度，例如2°C至8°C）下儲存。在某些實例中，醫藥組成物係以相較於在25°C下儲存具有較低雜質（諸如雜質A）的方式儲存。

【0225】 在某些實例中，在分發口服醫藥組成物至個體前，該醫藥組成物係由製造商、分銷商、藥房、或醫院在介於約2°C至約8°C之溫度下儲存。在某些實例中，在分發口服醫藥組成物至個體後，該醫藥組成物係在介於約20°C至約25°C之溫度下儲存。

【0226】 本文亦提供一種穩定醫藥劑型或本文所述組成物的方法，包含在約2°C至約8°C之溫度下儲存該劑型。

【0227】 在某些實例中，一種用於製備包含占諾美林珠之醫藥劑型的方法，其係包含形成一包含占諾美林酒石酸鹽及賦形劑、視需要之微晶纖維素的濕塊（該濕塊具有介於約20重量%至約40重量%之含水量範圍）、擠壓及球化該包含占諾美林酒石酸鹽及賦形劑之濕塊以製作核、分類該核至目標粒度範圍（視需要介於約0.7毫米至約2.5毫米）、以聚合物塗佈該經分類之核以形成包含核及塗層的珠、及分類該珠粒子至目標粒度範圍（視需要介於約0.7毫米至約2.5毫米）。

【0228】 在某些實例中，一種用於製備包含曲司胺珠之醫藥劑型的方法，其係包含形成一包含曲司胺氯化物及賦形劑、視需要之微晶纖維素的濕塊（該濕塊具有介於約20重量%至約40重量%之含水量範圍）、擠壓、球化及乾燥該包含

占曲司胺氯化物及賦形劑之濕塊以製作核、分類該核至目標粒度範圍（視需要介於約0.7毫米至約2.5毫米）、以聚合物塗佈該經分類之核以形成包含核及塗層的珠、及分類該珠粒子至目標粒度範圍（視需要介於約0.7毫米至約2.5毫米）。

純度

【0229】 本文亦提供化合物3-[(4-己氧基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-5-羥基-1-甲基吡啶-1-鎊。

【0230】 本文亦提供一種醫藥組成物，其包含占諾美林及／或其鹽、及少於0.5重量%之3-[(4-己氧基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-5-羥基-1-甲基吡啶-1-鎊（雜質A）。在某些實例中，醫藥組成物包含少於0.30重量%之雜質A，諸如少於0.25重量%、少於0.20重量%、少於0.15重量%、少於0.14重量%、或少於0.1重量%。本文亦提供一種醫藥組成物，其包含占諾美林及／或其鹽、及少於0.15重量%之3-[(4-己氧基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-5-羥基-1-甲基吡啶-1-鎊（雜質A）。

【0231】 本文亦提供一種口服醫藥組成物，其包含複數個包含占諾美林及／或其鹽、及少於0.5重量%之3-[(4-己氧基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-5-羥基-1-甲基吡啶-1-鎊的占諾美林珠；及複數個包含曲司胺之鹽的曲司胺珠。本文亦提供一種口服醫藥組成物，其包含複數個包含占諾美林及／或其鹽、及少於0.15重量%之3-[(4-己氧基)-1,2,5-噁二唑-3-基]-5-羥基-1-甲基吡啶-1-鎊的占諾美林珠；及複數個包含曲司胺之鹽的曲司胺珠。

【0232】 在某些實例中，在醫藥組成物於40°C及75%相對溼度下儲存至少3個月後，該醫藥組成物包含少於0.5重量%之雜質A。

【0233】 在某些實例中，本文所提供之醫藥組成物中的總雜質係不大於約5重量%、不大於約4重量%、不大於約3重量%、不大於約2.5重量%、不大於約2

重量%、不大於約1.5重量%、不大於約1重量%、不大於約0.5重量%、或不大於約0.1重量%。

實施例

【0234】 提供以下實施例係用於說明，且意不在限制本揭露之範圍。

實施例1-第一期、隨機、雙盲、多劑量研究評估在健康年長個體中KarXT之安全性、耐受性、及探索性PK (Exploratory PK)

【0235】 此第1b期臨床試驗的目的係評估在健康年長志願者中KarXT之安全性及耐受性、及評定其在失智相關精神病 (DRP) 中的潛在功效及安全性。在第1b期臨床試驗中，在健康年長志願者中使用彈性給藥方案滴定超過約2至3週，以評估占諾美林及曲司胺二者的多種劑量及比例。最大劑量在隊列 (Cohort) 1、2及3中分別於第12、15及17天達到。給藥分別持續總共14、18及20天。各隊列係由16個健康年長志願者組成。

【0236】 此為第一期、隨機、雙盲、多劑量、適應性設計研究，評估在健康年長個體中KarXT之安全性、耐受性、及探索性PK。研究由至多28天之篩選期間所組成。此住院病人調查期間包括治療期間、及治療後觀察期間。隨後的訪談係在投予所研究藥物的最後劑量之後 7 ± 3 天完成。針對隊列1，住院病人調查期間係至多17天，包括錄取、至多14天之治療期間、及2天之治療後觀察期間。針對隊列2，住院病人調查期間係至多21天，包括錄取、至多18天之治療期間、及2天之治療後觀察期間。針對隊列3，住院病人調查期間係至多23天，包括錄取、至多20天之治療期間、及2天之治療後觀察期間。

【0237】 在各規劃的隊列中，個體係隨機分成3:1來接受KarXT（投予占諾美林酒石酸鹽及曲司胺氯化物之組合調配物、或共投予各別之占諾美林酒石酸鹽[KarX]及曲司胺氯化物[KarT]膠囊）或安慰劑。

【0238】 所研究之藥物係占諾美林酒石酸鹽／曲司胺氯化物（KarXT）之口服膠囊。針對隊列1及2，所研究之藥物強度係占諾美林酒石酸鹽25毫克及曲司胺氯化物10毫克（KarXT 25/10 毫克）、KarXT 50/10 毫克、KarXT 75/10 毫克、及KarXT 75/20 毫克。針對隊列3，占諾美林及曲司胺係作為各別的KarX及KarT膠囊共投予。其各自的劑量可基於以下可用的劑量強度各別調整：KarX（占諾美林）25毫克及50毫克、及KarT（曲司胺）5毫克及7.5毫克。

【0239】 安慰劑視覺上與活性藥品相同。針對隊列1及2，微晶纖維素係包裝在不透明白色之羥基丙基甲基纖維素膠囊中。針對隊列3，尺寸0之丸芯（suglets）及滑石係包裝在沒有標誌的瑞典橘色不透明硬殼膠囊中。

【0240】 在各規劃的隊列中，對具四名個體之哨兵組（sentinel group）投藥（3活性物：1安慰劑），且在對其餘個體投藥前先審查該哨兵組之數據。完成治療後，一旦在哨兵投藥組中確定所研究之藥物的安全性及耐受性，開始對其餘十二名個體投藥。每個隊列中最多三名個體係60至64歲，且僅有一名在此年紀範圍中的個體可在哨兵投藥組中。

【0241】 在隊列1及2中指定受活性治療的個體係以KarXT之導入劑量開始治療2天。在隊列3中指定受活性治療的個體係以KarXT之導入劑量開始治療4天。根據隊列特定計畫（圖S1），KarXT劑量在第3天（或對於隊列3係在第5天）開始增加(如果可以忍受)，以達到以下KarXT之最終隊列特定日總劑量（Total daily dose，TDD）：

隊列 1：200/40 毫克、

隊列 2：200/30 毫克、

隊列 3：150/20 毫克。

【0242】 在各隊列完成後，可調整劑量滴定步驟的時間、及／或可基於前一隊列所投予之KarXT的安全性及耐受性在給定的滴定步驟中降低劑量強度。

【0243】 主要的納入標準係男性及絕經後女性、60歲至85歲，包括篩選。納入身體質量指數係8.0公斤／平方公尺（kg/m²）至35.0公斤／平方公尺。以研究調查人員的見解，包括在內的個體具有良好的整體健康。

【0244】 排除標準係包括臨床上顯著的心血管、肺、肝、腎、血液、GI、內分泌、免疫、皮膚、神經、腫瘤、或精神疾病的歷史或現況，而以下其他病況不包括在排除標準內（必須在投藥前以藥物治療控制三個月）：骨關節炎、骨質減少、第II型糖尿病、高膽固醇血症、高血壓、低甲狀腺性功能症、甲狀腺功能亢進、及維生素B₁₂缺乏。如果其在篩選前穩定至少三個月，其他慢性病況係允許的。

【0245】 如果個體有以下病史，亦被排除：暈厥、暈厥前兆或症狀性低血壓、或在篩選或錄取時有症狀性起立性低血壓、腸易激綜合徵（伴有或不伴有便秘）或過去六個月內有需要治療的嚴重便秘、尿滯留病史或有高風險者（針對隊列2及後續隊列，包括有症狀性良性前列腺增生病史的個體）、胃滯留、或窄角型青光眼（也稱為閉角型青光眼）。對於男性個體，係排除國際攝護腺症狀評分表（International Prostate Symptom Score）在篩選時及／或基線的分數>4者。亦排除有以下病史者：最近一年內酒精或藥物濫用、或在篩選時藉由尿液藥物篩選或呼吸分析器測試測定出近期有濫用、顯著肝功能測試異常、最近一年內重度憂

鬱症、顯著自殺意念或任何自殺企圖、或任何其他以調查者之觀點會危害個體或研究結果之有效性的病況、在篩選時於身體檢查、ECG、生命徵象或臨床實驗結果發現臨床顯著異常（包括男性QTcF >450 ms、及女性QTcF >470 ms）。使用腎病飲食改進研究公式估算的腎絲球過濾率（eGFR）低於60毫升／分鐘／1.73平方公尺者係特別排除。亦排除ALT、ALP、AST、或TB在基線之正常範圍外者、在投藥前30天內或五個半衰期內（任一較長者）接受任意研究性藥劑者、在登記前14天內使用任意處方藥者（用於絕經症候群之荷爾蒙替代治療、以及該等用於治療允許之病況的藥物除外）。在投藥前，該等藥品需要在穩定劑量達至少三個月，且需要被預期在研究期間維持穩定。先前在HIV-1或HIV-2、肝炎B或C測試中陽性的個體、或在篩選時接獲該等病況測試陽性的個體。

【0246】 在篩選前一年內非基於需要而使用口服或吸入類固醇者、使用除了鈣、維他命D、低劑量阿斯匹靈、葡萄糖胺、及軟骨素以外之維他命、藥草、補充劑、或非處方（OTC）藥者係在登記前二週內、及在整個研究期間內排除。卓弗蘭（Zofran）係允許用於治療噁心，且乙醯胺酚及／或布洛芬在研究期間係允許的。對維生素B₁₂缺乏者允許使用維生素B₁₂。如果在篩選前30天內使用戒菸產品（諸如伐尼克蘭（varenicline）），患者係被排除。

【0247】 在研究期間的定義時間點進行不良事件的評估、臨床實驗室樣本、心電圖（ECG）、生命徵象（包括姿勢性生命徵象）、尿量監測、哥倫比亞-自殺嚴重程度評定量表（C-SSRS）、系列PK採樣、及收集唾液以測量唾液體積。

【0248】 來自隊列1及2的數據證明，相較未滿65歲的成人，二種藥物（占諾美林及曲司胺）之較低的口服劑量在健康年長個體中導致較高的血液水平。此外，給健康年長志願者之占諾美林的口服劑量介於每天約100至200毫克，係導致

其平均血清水平（C_{最大值}）可相比於、或略高於EMERGENT-1中所觀察到的血液水平，已完成之正向第2期試驗（其研究劑量為200至250毫克之占諾美林）在患有思覺失調症之成人中展現強大的抗精神病效果。（參見美國專利第10,925,832及10,933,020號、及USSN 16/950,203，該等全文係作為參考併於本文中）。

【0249】此外，來自已完成之隊列的數據已暗示，相較於用在未滿65歲之成人中的比例，較低之曲司胺對占諾美林比例可較佳地被健康年長個體所忍受。見於隊列1、2及3之膽鹼性及抗膽鹼不良事件（AEs）係與該等在先前之KarXT試驗中所觀察到的類似，其絕大多數（>80%）被歸類為輕度。

【0250】參考表1，一藥物相關之嚴重不良事件（SAE）係在隊列1中被報導。該SAE係在一接受40毫克日總劑量之曲司胺的個體中產生尿滯留。在任意隊列中都沒有觀察到昏厥之案例。在隊列2及3中沒有SAE被報告。

表1：不良反應

選擇之 AE 數據 (個體之%)	隊列 1	隊列 2	安慰劑
便秘	67%	25%	25%
口乾	50%	17%	0%
尿滯留	17%	0%	0%
SAEs	8%	0%	0%
沒有 AEs 或僅有輕度 AEs	33%	58%	100%
判為輕度 AEs 之%	81%	87%	100%

【0251】使用40毫克TDD曲司胺之曲司胺相關副作用的頻率及嚴重性係不受預期的，該劑量係先前之思覺失調症試驗的低劑量（40至60毫克TDD），且係所批准用於治療膀胱過動症的劑量。降低曲司胺劑量會降低曲司胺不良事件，

包括便秘自42%降低至0%(安慰劑校正)、口乾自50%降低至17%(安慰劑校正)、尿滯留自17%降低至0%。嚴重不良事件自1降低至0。

【0252】 令人驚訝地，降低曲司胺劑量，從而使用高於在一般健康志願者及思覺失調症患者中所使用之占諾美林：曲司胺的比例，改善整體的KarXT耐受性（該耐受性取決於占諾美林與曲司胺的平衡）。此改善係藉由降低整體不良事件嚴重性來展現。在隊列2中沒有發生嚴重或重度不良事件。對KarXT沒有經歷不良事件或僅經歷輕度不良事件的患者百分比增加25%。在某些實例中，用於年長個體的劑量應與思覺失調症或一般健康志願者不同。介於40至60毫克之曲司胺氯化物TDD劑量係成功地用於一般健康志願者及患有思覺失調症之患者，而在一般年長志願者中30毫克曲司胺氯化物TDD的劑量表現比40毫克TDD更佳。基於在40毫克TDD中觀察到的AEs，在年長者中的60毫克TDD測試並未完成。此關連亦可由占諾美林與曲司胺之間的比例表示，其中占諾美林／曲司胺以5：1或更低之比例用於一般健康志願者及思覺失調症之患者（200毫克占諾美林與40毫克曲司胺，5：1之比例；250毫克占諾美林與60毫克曲司胺，4.2：1之比例）。此相同之5：1之占諾美林：曲司胺比例在年長者中導致不欲之曲司胺相關耐受性疑慮，其中大於5：1之占諾美林／曲司胺比例、或6：1之占諾美林／曲司胺比例、或7.5：1之占諾美林／曲司胺比例較可被忍受。

【0253】 有尿滯留之重度不良事件的個體係66歲。如上所述，所有個體係以估算的腎絲球過濾率（eGFR）進行篩選，且任何EGFR小於45之患者係自本試驗中排除。具有尿滯留的個體（包括上面提到之具有尿滯留之SAE的個體）具有65及67之eGFR值，且所有個體具有54或更高之eGFR值，因此並不被預期具有小於30毫升／分鐘之肌酸酐清除率。

【0254】 表2含有相較於在EMERGENT-1試驗（針對包含18-60歲之患者族群）中第28天（收集PK數據的最後一天），在健康年長者試驗中之隊列1、2及3在投藥期間的最後一天所收集到的占諾美林C_{最大值}數據。

表2：占諾美林之藥物動力學數據

	隊列 1	隊列 2	隊列 3	EMERGENT-1 中之 125/30 毫克劑量組
平均 C _{最大值} （奈克／毫升）	7.3±2.0	14.2±5.3	7.2±2.0	9.4±1.5
在 PK 測量前所給的平均劑量（毫克）	67	61	39	125
在研究結束時的平均日總劑量（毫克）	172	156	116	250

【0255】 儘管在試驗結束時隊列2的平均日總劑量僅有156毫克，在年長個體中所報告的占諾美林C_{最大值}係高於思覺失調症患者。有鑑於在思覺失調症試驗中觀察到的強效抗精神病效果，這些數據暗示在年長者中介於100至200毫克之占諾美林劑量可以提供等價或更高之占諾美林血液水平。因此，在具有精神性症狀（諸如失智相關精神病）之年長族群中，這些劑量應為產生抗精神病效益之治療有效量。

【0256】 單獨分析隊列3之數據、並與來自隊列1及2之數據合併分析，係確定初步分析之發現。舉例言之，尿滯留的報告係與隊列1使用較隊列2及3為高之曲司胺劑量相關，其中隊列2及3並未觀察到尿滯留。隊列2及3並未觀察到嚴重或重度AEs。

實施例2-第3期、雙盲、安慰劑控制之預防復發研究，以評估KarXT用於治療阿茲海默氏症失智相關精神病的安全性及功效

【0257】 此研究評估以KarXT或安慰劑治療精神病、及預防AD相關精神病個體的復發。此研究目的亦在於評估這些個體從隨機化到因任何理由而終止的時間，以評估KarXT相較於安慰劑的安全性及耐受性、以評估KarXT在雙盲隨機退出治療期間相較於安慰劑之功效、以及在單盲治療期間針對KarXT使用神經精神量表臨床（NPI-C）精神病分數（幻覺及妄想）、NPI-C核心分數、CGI-S量表、臨床整體評估表-改善（CGI-I）量表、柯恩-曼斯菲爾德激動情緒行為量表（CMAI）、NPI-C總分、及簡短智能測驗分數（MMSE）來評估KarXT在AD失智相關精神病之個體中的PK。

【0258】 此研究將作為KarXT在AD失智相關精神病之個體中的第3期隨機退出研究來進行。AD失智之個體必須也具有精神激動或侵略性之症狀（其係AD失智精神病之常見症狀）。

【0259】 伴隨中度至重度精神病之55至90歲男性及女性之輕度至重度AD失智個體係登錄在本研究中。

【0260】 個人必須符合所有以下標準以納入本研究中：

- 在篩選時（訪談 1A），包括 55 至 90 歲之男性或女性。
- 符合可能或很可能有 AD 之臨床標準。
- 在失智發病期間或之後有進行腦部磁共振成像（MRI）或電腦斷層攝影（CT）掃描（在過去五年內完成）以排除其他可造成失智症狀之中樞神經系統（CNS）疾病，例如大中風、腫瘤、硬腦膜下血腫。

- 在篩選（訪談 1A）前至少二個月，精神病症狀之病史符合國際老年精神醫學會（IPA）標準。參見 Cummings J、Pinto LC、Cruz M 等人之「Criteria for Psychosis in Major and Mild Neurocognitive Disorders: International Psychogeriatric Association (IPA) Consensus Clinical and Research Definition.」 *Am J Geriatr Psychiatry*.2020 Dec;28(12):1256-1269 之表 3，其全文作為參考併於此處。
 - 在篩選時（訪談 1A）CGI-S 量表分數 ≥ 4 （中度）。
 - AD 失智個體在篩選時（訪談 1A）需要具有：
 - a. 中度至重度妄想，其以 NPI-C 妄想領域分數在八個項目中的二個 ≥ 2 來定義、
 - b. NPI 精神激動／侵略性領域分數 ≥ 4 。

在篩選時（訪談 1A），包括 8 至 22 的 MMSE 分數。
 - 如果個體攝取膽鹼酯酶抑制劑及／或美金剛（memantine），其必須在篩選（訪談 1A）前已在穩定劑量六週，且將會在研究期間維持穩定劑量。
- 【0261】** 如果以下一或多個標準在篩選時適用，個體將自研究中排除：
- 精神病症狀主要歸因於 AD 所導致之失智以外的病況，例如思覺失調症、情感性思覺失調症、妄想障礙、或伴隨精神性特徵之情緒障礙。
 - 在篩選（訪談 1A）前 12 個月期間，有伴隨精神性特徵之重度憂鬱症病史。
 - 譫妄、遺忘症、躁鬱症、思覺失調症或情感性思覺失調症之第 I 軸診斷病史。

- 明顯或重度醫藥病況，包括肺、肝、腎、血液、胃腸、內分泌、免疫、皮膚、神經、或腫瘤疾病、或其他任何可能危害個體安全、完成或遵守研究程序的能力、或研究結果有效性的病況。
- 在篩選（訪談 1A）前 12 個月內之缺血性中風的病史、或任何出血性中風之跡象。
- 大腦類澱粉血管病變（CAA）、癲癇、中樞神經系統（CNS）腫瘤、甲狀腺功能不穩定、或不明原因暈厥之病史。
- 以下之任意者：
 - a. 紐約心臟學會（NYHA）第 2 類鬱血性心臟衰竭、
 - b. 第 2 級或更高級心絞痛、
 - c. 心室性心搏過速、
 - d. 心室纖維顫動、
 - e. 多型性心室心搏過速、
 - f. 心臟整流去顫器。
- 在篩選（訪談 1A）前六個月內心肌梗塞。
- 個人或家族之長 QT 綜合症症狀的病史。
- 病史或 LFT 結果表明之人類免疫缺陷病毒（HIV）、肝硬化、膽管異常、肝膽癌及／或活性肝病毒感染。
- 尿滯留、胃滯留、或窄角型青光眼之病史或有高風險。
- 過去六個月內有大腸激躁症（伴隨或不伴隨有便秘）或需要治療之嚴重便秘的病史。

- 由調查人員之臨床評估及／或藉由以下所確定之 C-SSRS 判定在研究期間有自殺行為之風險：
 - a. 在項目 4 或 5 (C-SSRS-構思) 中回答「是」，伴隨最近一次發作在篩選前二個月內發生；或
 - b. 在任意五個項目 (C-SSRS 行為) 中回答「是」，伴隨一次發作在篩選前 12 個月內發生。
- 近期接受單胺氧化酶抑制劑、抗癲癇藥物(例如，拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸)、鋰、三環抗憂鬱藥物(例如，伊米帕明、地昔帕明)、或任意其他精神活性藥品(基於需要之抗焦慮藥物(例如，勞拉西泮、無水氯醛)除外)的病史。
 - a. 在篩選(訪談 1A)前至少八週以穩定劑量攝取選擇性血清素再吸收抑制劑、及血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑係允許的、
 - b. 如果在篩選(訪談 1A)前至少八週開始使用，米氮平可用作安眠藥。

【0262】 在單盲治療期間，個體將接受單盲KarXT。各個體將基於耐受性及功效而滴定至適合該個體之單盲KarXT最大劑量，至多至每天200毫克占諾美林／20毫克曲司胺之最大值。投藥係彈性地；然而，在第6週結束時個體將需要達到KarXT 90／9毫克／天之最低劑量以留在此研究中。

【0263】 KarXT係以口服膠囊中可獲得之毫克占諾美林酒石酸鹽／毫克曲司胺氯化物來表示：KarXT 20／2.0毫克、KarXT 30／3.0毫克、KarXT 40／4.0、KarXT 50／5.0毫克、及KarXT 66.7／6.67毫克。各劑量強度之膠囊係以占諾美林珠(表3)以及4.4重量%或17.7重量%二者之一的曲司胺珠(表4)製造，取決於劑量強度(表5)。特別是，針對5.0毫克或更少之曲司胺氯化物的劑量，使用負

載4.4%曲司胺氯化物的珠。KarXT 66.7/6.67毫克使用具有17.7%之曲司胺氯化物的曲司胺珠。所有劑型符合膠囊之外觀，藉由滯留時間（RT）識別、藉由紫外線光譜、溶解（占諾美林及曲司胺在30分鐘時各溶解至少80%）、及含量均一度（每USP <905）識別。劑型亦遵照檢定、雜質及相關物質、水含量、及微生物限制之說明書（表6）。

表3：占諾美林珠調配物

成分	重量%
占諾美林酒石酸鹽	66
微晶纖維素 (Avicel Ph-101 , NF/EP)	33
抗壞血酸	0.5
淨化水，USP*	22.3
滑石，USP/EP	0.5
總值	100

*在程序期間蒸發

表4：曲司胺珠調配物

成分	重量%	重量%
曲司胺氯化物	4.4	17.7
Avicel PH-101 , NF/EP	54.5	46.8
乳糖，USP/NF/EP	40.6	35
淨化水，USP*	60	46
滑石，USP/EP	0.5	0.5
總值	100	100

*在程序期間蒸發

表5：封裝

	劑量強度					
	占諾美林酒石酸鹽 毫克／曲司胺氯化物 毫克					
	安慰劑	20/2	30/3	40/4	50/5	66.7/6.67
膠囊尺寸	尺寸 2	尺寸 2	尺寸 2	尺寸 2	尺寸 2	尺寸 2
膠囊類型	Coni Snap V Caps Plus、瑞典橘色不透明膠囊 (Swedish Orange Opaque) / 瑞典橘色不透明植入物 (Swedish Orange Opaque Imp)					
	N/A	4.4% 曲司胺 Cl 珠	4.4% 曲司胺 Cl 珠	4.4% 曲司胺 Cl 珠	4.4% 曲司胺 Cl 珠	17.7% 曲司胺 Cl 珠

* N/A = 不適用

表6：對封裝劑量之測試

測試		劑量強度				
		20/2	30/3	40/4	50/5	66.7/6.67
LC 檢定 (對於各 API, 90.0 至 110.0%)	占諾美林	94.5%	96.1%	100.2%	97.6%	99.1%
	曲司胺	100.2%	99.1%	103.8%	98.7%	97.8%
雜質及相關物質	未指定個別雜質 ≤ 0.2% LC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	總雜質 ≤ 1.5% LC	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	曲司胺 Cl RC B ≤ 0.2% LC	ND	ND	ND	ND	ND
	曲司胺 Cl RC A ≤ 0.2% LC	ND	ND	ND	ND	ND
	占諾美林經基吡啶陽離子	ND	ND	ND	ND	ND

	(RRT 1.09) ≤ 0.2% LC					
	占諾美林 N-氧化物 (RRT 1.10) ≤ 0.5% LC	ND	ND	ND	ND	ND
水含量	報告之結果	2.2%	1.7%	1.9%	1.7%	2.0%
微生物限制	總酵母菌及黴菌含量≤ 100 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g
	總嗜氧菌含量≤ 1000 cfu/克	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g	< 8 cfu/g
	大腸桿菌不存在	不存在	不存在	不存在	不存在	不存在

* LOQ = 量化極限；ND = 無法偵測

【0264】 在不存在耐受性問題的情況下，如果並未觀察到功效，應增加給個體之劑量。在第1天，個體將於傍晚攝取一劑量之研究藥品。

- 第 1 天：個體將以 KarXT 60/6 毫克/天 (20/2.0 毫克 TID) 開始。
- 第 1 週結束：劑量將增加至 90/9 毫克/天 (30/3.0 毫克 TID)。
- 第 2 週結束：劑量應增加至 120/12 毫克/天 (40/4.0 毫克 TID)，除非個體經歷耐受性問題。
- 第 3 週結束：視需要增加劑量至 150/15 毫克/天 (50/5.0 毫克 TID)。
- 第 4 週結束：視需要增加劑量至 200/20 毫克/天 (66.7/6.67 毫克 TID)。
- 第 5 週以後：按照第 5 週結束時繼續投藥、或按照個體之耐受性及臨床反應進行修改。

【0265】 在單盲治療期間結束時、雙盲隨機退出期間中隨機化及投予所研究藥物之第一劑以前，個體必須符合以下標準：

1. 符合以下反應標準

a. NPI-C H+D 降低 $\geq 40\%$ （在單盲治療期間結束時（雙盲隨機退出治療期間開始時）自基線的改善）；以及

b. 1（改善非常多）或 2（改善很多）之 CGI-I 分數。CGI-I 需要評估員在提供整體變化評估前，先考慮精神激動／侵略性及精神病方面。這些方面包括情緒性或心理動作性精神激動、口頭或身體侵略性、妄想、及幻覺。

2. 攝取 90／9 毫克／天(30／3.0 毫克 TID)之 KarXT 最小劑量(訪談 10)。

【0266】 應答者及復發定義將基於NPI-C精神病分數（幻覺及妄想子分數的總和）。

【0267】 治療期間係基於幻覺及妄想領域（NPI-C之二領域，其係15-領域量表）、及CGI-I量表。NPI-C量表之各領域具有多個項目。各項目具有0至3之臨床印象嚴重性分數。本研究定義NPI-C H+D分數（最大分數=45點）含有二領域。妄想領域有8項目（最大分數=24）、且幻覺領域有7項目（最大分數=21）。

【0268】 進入雙盲隨機退出治療期間的反應標準為：相較於基線(第1天)，在雙盲隨機退出治療期間開始時之NPI-C H+D分數降低 $\geq 40\%$ （改善）、以及在雙盲隨機退出治療期間開始時CGI-I分數為1（改善非常多）或2（改善很多）。CGI-I需要評估員在提供整體變化評估前，先考慮精神激動／侵略性及精神病方面。這些方面包括情緒性或心理動作性精神激動、口頭或身體侵略性、妄想、及幻覺。

【0269】 研究之主要終點係在雙盲隨機退出治療期間從隨機化到復發之時間點。個體要被認為復發，必須符合以下四個標準之至少一者。在同一次訪談時符合以下二個標準：在雙盲隨機退出治療期間開始時之NPI-C H+D分數增加 \geq

40%（惡化）、以及相較於雙盲期間開始時之CGI-I分數為6（惡化很多）或7（惡化非常多）。CGI-I需要評估員在提供整體變化評估前，先考慮精神激動／侵略性及精神病方面。單盲治療期間可為8、10、12、14、或16週，且雙盲治療期間可為22、24、26、28、或30週。

【0270】 個體要被認為復發，必須符合以下四個標準之至少一者：

- 在同一次訪談時符合以下二個標準：在雙盲隨機退出治療期間開始時之NPI-C H+D分數增加 $\geq 40\%$ （惡化）、以及相較於雙盲隨機退出治療期間開始時之CGI-I分數為6（惡化很多）或7（惡化非常多）。這些方面包括情緒性或心理動作性精神激動、口頭或身體侵略性、妄想、及幻覺。
- 在雙盲隨機退出治療期間內，個體係以抗精神病藥物（KarXT以外之抗精神病藥物）治療失智相關之妄想及／或幻覺。
- 個體因為缺乏功效而停止研究藥物或自研究中退出（如由個體或看護／研究夥伴報告）、或調查人員因在雙盲隨機退出治療期間缺乏功效而中斷研究藥物。
- 個體在雙盲隨機退出治療期間因精神病惡化、精神激動、或侵略性症狀而住院。

【0271】 探索性功效的終點包括：

- 自基線至單盲治療期間結束時NPI-C: H+D分數、NPI-C核心分數(幻覺、妄想、精神激動、及侵略性領域)、CGI-S、CMAI、NPI-C總分、及MMSE的改變。CGI-S需要評估員在提供整體變化評估前，先考慮精神病方面。這些方面包括幻覺及妄想。

- 自隨機化至終點時 NPI-C: H+D 分數、NPI-C 核心分數（幻覺、妄想、精神激動、及侵略性領域）、CGI-S、CMAI、NPI-C 總分、及 MMSE 的改變。
- 在單盲治療期間結束及終點時之 CGI-I 分數。CGI-I 需要評估員在提供整體變化評估前，先考慮精神病方面。這些方面包括幻覺及妄想。
- 治療反應(在單盲治療期間結束時及 2 週前,NPI-C: H+D 分數降低 $\geq 40\%$ 、且 CGI-I 分數為 1（改善非常多）或 2（改善很多））。治療反應（在第 10 週之訪談及 12 週單盲治療期間結束時，NPI-C 核心：H+D 分數降低 $\geq 40\%$ 、且 CGI-I 分數為 1（改善非常多）或 2（改善很多））。

實施例3-第3期、雙盲、安慰劑控制、平行組之研究，以評估KarXT用於治療阿茲海默氏症失智相關精神病的安全性及功效

【0272】 本研究之目的在於，以NPI-C精神病分數（幻覺及妄想）來測量以評估KarXT相較於安慰劑在治療AD相關精神病個體的功效、以CMAI來測量以評分及評估KarXT相較於安慰劑在治療AD相關精神病個體的功效。本研究之目的亦在於評估KarXT相較於安慰劑在NPI-C核心分數、NPI-C精神激動／侵略性分數（精神激動及侵略性領域）、NPI-C總分、及CGI-I分數的功效，使用簡短智能測驗（MMSE）評估KarXT對認知的影響，以描述KarXT在AD相關精神病個體中之藥物動力學（PK）的特徵。

【0273】 伴隨中度至重度精神病之55至90歲男性及女性之輕度至重度AD失智個體係登錄在本研究中。排除及納入標準係與實施例2相同。

【0274】 主要終點係NPI-C H+D分數（含有幻覺及妄想二個領域）自基線的改變。妄想領域有8項目（最大分數=24）、且幻覺領域有7項目（最大分數=21）。亦可使用完整的NPI-C核心分數。

【0275】 個體亦可在導入期間接受安慰劑，且NPI-H+D分數降低40%（自基線至第2週結束時的改變）或更多之個體將不被隨機化。此外，個體必須有 ≥ 4 之CGI-S分數（中度）、在八個項目中有兩個項目 ≥ 2 之NPI-C妄想領域分數、及 ≥ 4 之NPI精神激動／侵略性領域分數。 ≥ 4 之NPI精神激動／侵略性領域分數係作為納入標準而用於二個匹依搏挫（brexpiprazole）及一個艾司西酞普蘭（escitalopram）之AD個體的精神激動研究中。

【0276】 在隨機治療期間，個體將接受雙盲KarXT或安慰劑，在某些實施例中持續12週。各個體將基於耐受性及功效而滴定至適合該個體之KarXT最大劑量，至多至200／20毫克／天之最大值。投藥係彈性地；然而，在第6週結束時個體將需要達到KarXT 120／12毫克／天之最低劑量。

【0277】 KarXT係以在口服膠囊中之毫克酒石酸鹽形式之占諾美林／毫克曲司胺氯化物來表示：KarXT 20／2.0毫克、KarXT 30／3.0毫克、KarXT 40／4.0毫克、KarXT 50／5.0毫克、及KarXT 66.7／6.67毫克。描述於實施例2中之劑型亦將使用於本研究中。將基於耐受性及臨床反應自治療的第3週起彈性投予KarXT。

- 第1天：個體將以 KarXT 60／6 毫克／天（20／2.0 毫克 TID）開始。
- 第1週結束：劑量將增加至 90／9 毫克／天（30／3.0 毫克 TID）。
- 第2週結束：劑量應增加至 120／12 毫克／天（40／4.0 毫克 TID），除非經歷到耐受性問題。

- 第3週結束：視需要增加劑量至 150 / 15 毫克 / 天 (50 / 5.0 毫克 TID)。
- 第4週結束：視需要增加劑量至 200 / 20 毫克 / 天 (66.7 / 6.67 毫克 TID)。
- 第5週以後：按照第5週結束時繼續投藥、或按照個體之耐受性及臨床反應進行修改。

【0278】 主要功效終點係自基線至終點之NPI-C H+D分數改變，使用用於反覆測量之混合模型 (MMRM) 進行分析，其具有非結構化變異數-共變異數矩陣、用於治療之固定等級效果期 (fixed-class effect term)、試驗中心及週訪談、在訪談週之治療互動期 (interaction term)、在訪談週作為共變量之基線NPI-C H+D分數互動期。關鍵之次要功效終點係自基線至終點之CMAI總分改變，使用MMRM進行分析，其具有非結構化變異數-共變異數矩陣、用於治療之固定等級效果期、試驗中心及週訪談、在訪談週之治療互動期、在訪談週作為共變量之基線CMAI總分互動期。

【0279】 次功效分析係包括以下 (按順序)：

- 自基線至終點之 NPI-C 精神病分數、NPI-C 核心分數、NPI-C 精神激動、及 NPI-C 侵略性分數、及 NPI-C 總分的改變。
- 自基線至終點之與精神病、精神激動及侵略性相關之 CGI-S 的改變。
- 終點時，自基線至終點降低 50%NPI-C 核心分數之個體的百分比。
- 在終點時，與精神病、精神激動、及侵略性相關之 CGI-I。

實施例 4

【0280】 本研究之目的在於，以NPI-C H+D分數來測量以評估KarXT相較於安慰劑在治療AD相關精神病個體的功效、以CMAI來測量以評分及評估KarXT

相較於安慰劑在治療AD相關精神病個體的功效。本研究之目的亦在於評估KarXT相較於安慰劑在NPI-C核心分數、NPI-C精神激動／侵略性分數（精神激動及侵略性領域）、NPI-C總分、及CGI-I分數的功效，使用簡短智能測驗（MMSE）評估KarXT對認知的影響，以描述KarXT在AD相關精神病個體中之藥物動力學（PK）的特徵。

【0281】 伴隨中度至重度精神病之55至90歲男性及女性之輕度至重度AD失智個體係登錄在本研究中。排除及納入標準係與實施例2相同。

【0282】 主要終點係NPI-H+D分數（含有幻覺及妄想二個領域）自基線的改變。妄想領域有8項目（最大分數=24）、且幻覺領域有7項目（最大分數=21）。

【0283】 在第一個十二週，個體將被分成二個隊列。第一隊列將以KarXT進行治療，且第二個隊列以安慰劑進行治療。紀錄第一及第二對列之間的NPI-C H+D改善。在第一隊列中之各個體將基於耐受性及功效而滴定至適合該個體之KarXT最大劑量，至多至200／20毫克／天之最大值。投藥係彈性地；然而，在第12週結束時個體將需要達到KarXT 120／12毫克／天之最低劑量。

【0284】 改善將以NPI-H+D分數之增加 $< 40\%$ （自第一及第二隊列間之基線至終點的改變）來測量。此外，個體必須具有 ≥ 4 之CGI-S分數（中度）、在八個項目中有兩個項目 ≥ 2 之NPI-C妄想領域分數、及 ≥ 4 之NPI精神激動／侵略性領域分數。本實例類似於實施例2復發研究之非盲性部分，但使用雙盲以尋找對精神病之急性效益（類似於EMERGENT-1之臨床設計）。

【0285】 本申請係主張於2021年2月24日申請之美國臨時專利申請案第63/153,095號、及於2021年6月23日申請之美國臨時專利申請案第63/213,998號之優先權。前述申請案之出於所有目的之揭露內容全文係併入本文中參考。

【0286】 前述僅供用於清楚了解。不應自前述了解不必要之限制，對本領域中具有通常知識者而言在本揭露範圍中進行修飾可係顯而易見的。說明書通篇係描述組成物為包括組分或材料，除非另有說明，係理解為該組成物亦可實質上由所列舉之組分或材料之任意組合所組成、或由所列舉之組分或材料之任意組合所組成。相似地，其中方法係描述為包括步驟，除非另有說明，係理解為該方法亦可實質上由所列舉之步驟之任意組合所組成、或由所列舉之步驟之任意組合所組成。說明性地揭露於本文中之揭露內容可適當地在缺少任何本文未特別揭露之元件或步驟下實施。

【0287】 本文所揭露之方法及其個別步驟的實施可手動進行及／或配合由電子設備所提供之自動化輔助。雖然程序已就實例描述，本領域中具通常知識者將可輕易了解可使用其他方式進行與該方法相關之行動。舉例言之，除非另有說明，在不背離該方法之範圍或精神下，可以改變該多個步驟的順序。個別步驟中的一些亦可組合、省略、或進一步細分為額外步驟。

【0288】 應了解本發明為了明確性而描述於分開之實例之內容中的某些特徵亦可在單一實例中組合提供。相反地，本發明為了簡潔性而描述於單一實例之內容中的多個特徵亦可分開提供或以任意適合的次組合提供。關於化學基團之實例(由本文所述化學通式所含有之變數所表示)之所有組合係特別包含於本發明中，就如同個別地明確列舉各組合至該等組合包含穩定化合物(即，可分離、表徵、及測試生物活性之化合物)的程度。此外，所有列於描述該等變數之實例中之化學基團的次組合、以及所有本文所述之應用及醫療適應症的次組合亦特別包含於本發明中，就如同各個且每一化學基團之次組合、及應用及醫療適應症的次組合係個別且明確地列舉於本文中。

【0289】 所有引用於本文中之專利、出版品、及參考文獻係作為參考完整地併於此處。在本揭露內容與所併入之專利、出版品、及參考文獻衝突的情況下，應以本揭露內容為準。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療失調的方法，其係藉由活化一55歲或大於55歲之有需要之患者的蕁毒鹼受體來改善，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至200毫克之占諾美林（xanomeline）及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺（trospium）的鹽。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該失調係選自失智相關精神病、思覺失調症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、憂鬱症、運動障礙、疼痛、藥物成癮、濤蛋白相關疾病（tauopathy）、及突觸核蛋白病（synucleinopathy）。

【請求項3】 如請求項2所述之方法，其中該失調係失智相關精神病。

【請求項4】 一種用於治療一有需要之患者之失智相關精神病的方法，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。

【請求項5】 如請求項4所述之方法，其中當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺的鹽。

【請求項6】 如請求項4所述之方法，其中當該患者係小於55歲，該日總劑量係介於100至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽。

【請求項7】 如請求項3至6中任一項所述之方法，其中該失智相關精神病係肇因於阿茲海默氏症、路易氏體失智症、血管型失智症、帕金森氏症相關失智症、額顳葉失智症、或其他型之失智症。

【請求項8】 如前述任一請求項所述之方法，其中該投予係經口服。

【請求項9】 如前述任一請求項所述之方法，其中該患者係治療至少7天。

【請求項10】 如前述任一請求項所述之方法，其中該占諾美林及／或其鹽係占諾美林酒石酸鹽。

【請求項11】 如前述任一請求項所述之方法，其中該曲司胺的鹽係曲司胺氯化物。

【請求項12】 如前述任一請求項所述之方法，其中該占諾美林及／或其鹽、以及曲司胺的鹽係作為醫藥組成物而投予，該醫藥組成物包含複數個具有包含占諾美林或其鹽之核及視需要之第一塗層的占諾美林珠、以及複數個具有包含曲司胺鹽之核及視需要之第二塗層的曲司胺珠。

【請求項13】 如前述任一請求項所述之方法，其中該醫藥組成物係一含有該複數個占諾美林珠及該複數個曲司胺珠的膠囊。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述之方法，其中該占諾美林及／或其鹽係作為第一醫藥組成物而投予，該曲司胺的鹽係作為第二醫藥組成物而投予，且其中該第一醫藥組成物包含複數個具有包含占諾美林或其鹽之核及視需要之第一塗層的占諾美林珠，該第二醫藥組成物包含複數個具有包含曲司胺鹽之核及視需要之第二塗層的曲司胺珠。

【請求項15】 如請求項14所述之方法，其中該第一醫藥組成物及第二醫藥組成物係同時投予。

【請求項16】 如請求項14或15所述之方法，其中該第一醫藥組成物係含有該複數個占諾美林珠的第一膠囊，且該第二醫藥組成物係含有該複數個曲司胺珠的第二膠囊。

【請求項17】 如請求項14至16中任一項所述之方法，其中該第一醫藥組成物及第二醫藥組成物係隸屬於不同的給藥方案。

【請求項18】 如前述任一請求項所述之方法，其係進一步包含對該患者口服投予增加劑量之曲司胺的鹽、及增加劑量之占諾美林及／或其鹽，其中該增加劑量之曲司胺的鹽係大於曲司胺的鹽的初始劑量，且其中該增加劑量之占諾美林及／或其鹽係大於占諾美林及／或其鹽的初始劑量。

【請求項19】 如請求項18所述的方法，其中當該患者係55歲或大於55歲，該初始劑量係日總劑量為60毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6毫克之曲司胺的鹽，以20毫克之占諾美林及／或其鹽、以及2毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項20】 如請求項19所述的方法，其中在第一時間段之後，該初始劑量係增加至日總劑量為90毫克之占諾美林及／或其鹽、以及9毫克之曲司胺的鹽，以30毫克之占諾美林及／或其鹽、以及3毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項21】 如請求項20所述之方法，其中該第一時間段係7天。

【請求項22】 如請求項20所述的方法，其中在第二時間段之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該增加劑量係進一步增加至日總劑量為120毫克之占諾美林及／或其鹽、以及12毫克之曲司胺的鹽，以40毫克之占諾美林及／或其鹽、以及4毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項23】 如請求項22所述之方法，其中該第二時間段係14總天數（total days）。

【請求項24】 如請求項22所述之方法，其中，如果該患者不能耐受該增加劑量，最適化劑量係該初始劑量。

【請求項25】 如請求項22所述的方法，其中在第三時間段之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該進一步增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該進一步增加劑量係再次增加至日總劑量為150毫克之占諾美林及／或其鹽、以及15毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及5毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項26】 如請求項25所述之方法，其中該第三時間段係21總天數。

【請求項27】 如請求項25所述之方法，其中，如果該患者不能耐受該進一步增加劑量，最適化劑量係該增加劑量。

【請求項28】 如請求項25所述的方法，其中在第四時間段之後，如果該55歲或大於55歲之患者可耐受該再次增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該再次增加劑量係增加至日總劑量為200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽，以66.7毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6.67毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項29】 如請求項28所述之方法，其中該第四時間段係28總天數。

【請求項30】 如請求項28所述之方法，其中，如果該患者不能耐受該再次增加劑量，最適化劑量係該進一步增加劑量。

【請求項31】 如請求項18所述的方法，其中當該患者係小於55歲，該初始劑量係日總劑量為100毫克之占諾美林及／或其鹽、以及40毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。

【請求項32】 如請求項31所述的方法，其中在第一時間段之後，該初始劑量係增加至日總劑量為200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及40毫克之曲司胺的

鹽，以100毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。

【請求項33】 如請求項32所述之方法，其中該第一時間段係1或2天。

【請求項34】 如請求項32所述的方法，其中在第二時間段之後，如果該小於55歲之患者可耐受該增加劑量且如果該患者已具有足夠的反應，該增加劑量係進一步增加至日總劑量為250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及60毫克之曲司胺的鹽，以125毫克之占諾美林及／或其鹽、以及30毫克之曲司胺的鹽分二次劑量投予。

【請求項35】 如請求項34所述之方法，其中該第二時間段係3至7總天數。

【請求項36】 如請求項34所述之方法，其中，如果該患者不能耐受該增加劑量，最適化劑量係該初始劑量。

【請求項37】 如前述任一請求項所述之方法，其中當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係選自：

- 25 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 5 毫克之曲司胺的鹽、
- 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 10 毫克之曲司胺的鹽、
- 50 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
- 60 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 6 毫克之曲司胺的鹽、
- 75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、
- 75 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
- 90 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 9 毫克之曲司胺的鹽、
- 100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 17.5 毫克之曲司胺的鹽、
- 100 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、

120 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 12 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
175 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽、
200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽、以及
200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 30 毫克之曲司胺的鹽。

【請求項38】 如請求項37所述之方法，其中該日總計量係選自：

60 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 6 毫克之曲司胺的鹽、
90 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 9 毫克之曲司胺的鹽、
120 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 12 毫克之曲司胺的鹽、
150 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 15 毫克之曲司胺的鹽、以及
200 毫克之占諾美林及／或其鹽、以及 20 毫克之曲司胺的鹽。

【請求項39】 如前述任一請求項所述之方法，其中當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係介於60至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於6至30毫克之曲司胺的鹽。

【請求項40】 如請求項39所述之方法，其中該日總劑量係介於120至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於12至20毫克之曲司胺的鹽。

【請求項41】 如請求項39所述的方法，其中該日總劑量係60毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6毫克曲司胺的鹽，以20毫克之占諾美林及／或其鹽、以及2.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項42】 如請求項39所述的方法，其中該日總劑量係90毫克之占諾美林及／或其鹽、以及9毫克之曲司胺的鹽，以30毫克之占諾美林及／或其鹽、以及3.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項43】 如請求項39所述的方法，其中該日總劑量係120毫克之占諾美林及／或其鹽、以及12毫克之曲司胺的鹽，以40毫克之占諾美林及／或其鹽、以及4.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項44】 如請求項39所述的方法，其中該日總劑量係150毫克之占諾美林及／或其鹽、以及15毫克之曲司胺的鹽，以50毫克之占諾美林及／或其鹽、以及5.0毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項45】 如請求項39所述的方法，其中該日總劑量係200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及20毫克之曲司胺的鹽，以66.7毫克之占諾美林及／或其鹽、以及6.67毫克之曲司胺的鹽分三次劑量投予。

【請求項46】 如前述任一請求項所述之方法，其中對該至少55歲之患者投予日總計量係30毫克之曲司胺氯化物。

【請求項47】 如前述任一請求項所述之方法，其中對該至少55歲之患者投予日總計量介於100至200毫克之占諾美林。

【請求項48】 如前述任一請求項所述之方法，其中該日總計量係以二或三個間隔投予。

【請求項49】 如前述任一請求項所述之方法，其中占諾美林之平均血漿最高濃度（ $\text{mean } C_{\text{max}}$ ）係達到約 7.3 ± 2.0 奈克／毫升。

【請求項50】 如前述任一請求項所述之方法，其中占諾美林之平均血漿最高濃度係達到約 14.2 ± 5.3 奈克／毫升。

【請求項51】 如前述任一請求項所述之方法，其中該患者具有大於45之估算的腎絲球過濾率（eGFR）。

【請求項52】 如請求項51所述之方法，其中該患者具有大於60之估算的腎絲球過濾率（eGFR）。

【請求項53】 一種用於降低失智相關精神病患者之復發風險的方法，該方法包含對該患者投予日總劑量介於25至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至60毫克之曲司胺的鹽。

【請求項54】 如請求項53所述之方法，其中當該患者係55歲或大於55歲，該日總劑量係介於25至200毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於5至30毫克之曲司胺的鹽。

【請求項55】 如請求項53所述之方法，其中當該患者係小於55歲，該日總劑量係介於100至250毫克之占諾美林及／或其鹽、以及介於40至60毫克之曲司胺的鹽。

【請求項56】 如請求項53至55中任一項所述之方法，其中復發係藉由相較於投予前，在投予12或更多週之後增加至少40%之神經精神量表幻覺及妄想（Neuropsychiatric Inventory Clinician hallucinations and delusions，NPI-C H+D）分數、及臨床整體評估表-改善（Clinical Global Impression-Improvement，CGI-I）之分數為6或7來表示。

【請求項57】 如請求項53至55中任一項所述之方法，其中復發係藉由在投予期間以占諾美林及／或其鹽及曲司胺的鹽以外的抗精神病藥物治療失智相關之妄想或幻覺來表示。

【請求項58】 如請求項53至57中任一項所述之方法，其中復發係藉由在投予期間該患者因精神病惡化、精神激動、或侵略性症狀而住院來表示。

【請求項59】 如前述任一請求項所述之方法，其中所述投予導致該患者之NPI-C精神病分數改善。

【請求項60】 如前述任一請求項所述之方法，其中所述投予導致該患者之柯恩-曼斯菲爾德激動情緒行為量表（Cohen-Mansfield Agitation Inventory，CMAI）總分改善。

【請求項61】 如請求項60所述之方法，其中所述投予導致以下分數改善：NPI-C精神病分數、NPI-C精神激動分數、NPI-C侵略性分數、NPI-C總分、與精神病、精神激動、及侵略性相關之臨床整體評估表-嚴重（CGI-S）量表分數、或與精神病、精神激動、及侵略性相關之CGI-I量表分數。

【請求項62】 如請求項60所述之方法，其中所述投予導致NPI-C精神病分數改善。

【請求項63】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者符合可能或大概是阿茲海默氏症的臨床標準。

【請求項64】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者具有符合國際老年精神協會標準之精神症狀的病史。

【請求項65】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者具有至少4之臨床整體評估表-嚴重性量表的分數。

【請求項66】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者具有阿茲海默氏症性失智伴隨中度至重度的妄想，該妄想的定義為在八個項目中有

二個得到至少2之NPI-C妄想領域分數，且至少4之NPI精神激動／侵略性領域分數。

【請求項67】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者具有介於8至22之間的簡短智能測驗分數。

【請求項68】 如前述任一請求項所述之方法，其中在投予之前，該患者不具有主要可歸因於阿茲海默氏症所導致之失智以外的病況的精神病症狀。

【請求項69】 一種口服醫藥組成物，其包含複數個占諾美林珠、及複數個曲司胺珠，其中各所述複數個曲司胺珠係具有一包含介於4重量%至7重量%之曲司胺氯化物、介於45重量%至60重量%之微晶纖維素、及介於35重量%至50重量%之乳糖一水合物的核、及一視需要之包含介於0重量%至2重量%之滑石的第二塗層。

【請求項70】 如請求項69所述之組成物，其中各該曲司胺珠係包含一包含4.4重量%之曲司胺氯化物、54.5重量%之微晶纖維素、及40.6重量%之乳糖一水合物的核、及一視需要之包含0.5重量%之滑石的第二塗層。

【請求項71】 如請求項69或70所述之組成物，其中各所述複數個占諾美林珠係具有一包含介於50重量%至90重量%之占諾美林酒石酸鹽、介於15重量%至65重量%之微晶纖維素、及介於0重量%至1重量%之抗壞血酸的核、及一視需要之包含介於0重量%至2重量%之滑石的第一塗層。

【請求項72】 如請求項69至71中之任一項所述之組成物，其中各所述複數個曲司胺珠具有介於0.6毫米至0.85毫米之尺寸。

【請求項73】 如請求項69至72中之任一項所述之組成物，其中各所述複數個占諾美林珠具有介於0.6毫米至0.85毫米之尺寸。

【請求項74】 如請求項69至73中之任一項所述之組成物，其係一膠囊。

【請求項75】 如請求項69至74中之任一項所述之組成物，其包含以液相層析法測量係少於或等於1.5重量%的總雜質。

(一) (三)

期數	日期	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 11 天	第 12 天	第 13 天	第 14 天	第 15 天	第 16 天	第 17 天	第 18 天	第 19 天	第 20 天	第 21 天	第 22 天									
1-1000 (100) 200/40	-28 天	75/30	75/30	1.00/ 40	1.00/ 40	1.00/ 40	1.50/ 40	1.50/ 40	1.50/ 40	1.75/ 40	1.75/ 40	1.75/ 40	200/ 40	200/ 40	200/ 40	未設 字	未設 字	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A									
第 12 天起 之最大資產																																
2-1000 (30) 或 (10) 200/30	-28 天	50/20	50/20	1.00/ 20	1.00/ 20	1.00/ 20	1.50/ 20	1.50/ 30	1.50/ 30	1.50/ 30	1.50/ 30	1.50/ 30	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	30 (\$0/0)	未設 字	未設 字	N/A	N/A					
第 15 天起 之最大資產																																
3-1000 (Q2、30) 或 1000 50/20	-28 天	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	25/5	未設 字	未設 字		
第 17 天起 之最大資產																																

300 = 一天二次；DSC = 資產監督委員會；Max = 最大；N/A = 不適用；Q2 = 一天一次；1000 = 一天三次；1000 = 三總資產
 註：資產以重寫顯示。一旦取得來自序列 3 的相關數據，用於任意隨後序列之決定計畫表及研究結果將由 DSC 及調查人員決定。

(一) (三)