



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0108104
(43) 공개일자 2019년09월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4174 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4174 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7018204
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년06월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/069030
- (87) 국제공개번호 WO 2018/126182
국제공개일자 2018년07월05일
- (30) 우선권주장
62/441,164 2016년12월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브
555
- (72) 발명자
낸다발란 크리슈난
미국 06405 코넥티컷 브랜포드 이스트 메인 스트리트 780 바이옥셀 테라퓨틱스 인코포레이티드
유카 프랭크
미국 06405 코넥티컷 브랜포드 이스트 메인 스트리트 780 바이옥셀 테라퓨틱스 인코포레이티드
샤르마 사미르
미국 06405 코넥티컷 브랜포드 이스트 메인 스트리트 780 바이옥셀 테라퓨틱스 인코포레이티드
- (74) 대리인
석혜선, 김용인

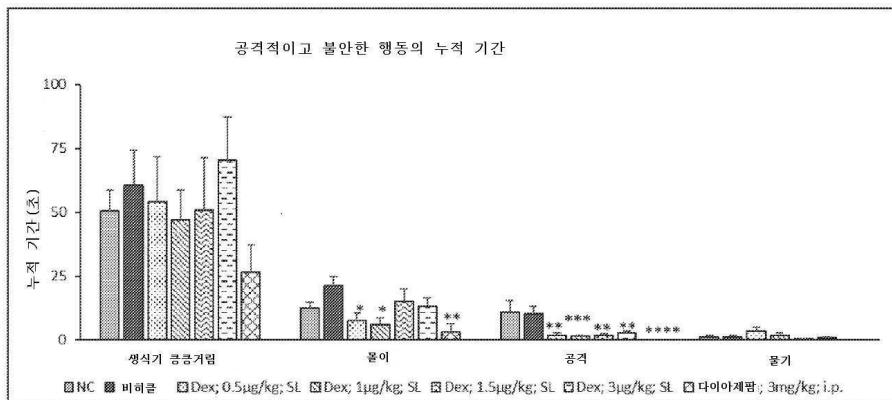
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 불안의 치료를 위한 설하 텔스메데토미딘의 용도

(57) 요약

본 발명은 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제, 보다 특별하게는 텔스메데토미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법을 개시한다. 상기 방법은 신경변성 및/또는 신경정신병학적 질환과 연관된 불안의 치료에 특히 적합하다. 본 발명은 또한 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는데 효과적이지만, 상당한 진정을 유발하지 않는 용량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제, 보다 특별하게는 텔스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하 투여를 개시한다.

대 표 도 - 도1a



공격적이고 불안한 행동의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3μg/kg)으로 설하로 투여된 텔스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과

평균 ± SEM로 표현된 데이터, 일측 ANOVA, 그 다음 둘넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

(52) CPC특허분류

A61P 25/22 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/471,393 2017년03월15일 미국(US)

62/542,323 2017년08월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 불안(agitation) 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상당한 진정을 유발하지 않으면서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘(Dexmedetomidine) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 2

대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 불안은 신경변성 질환과 연관된, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 치료는 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 대상체에서 불안 또는 불안의 증상을 억제하기에 효과적인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병(Alzheimer disease), 전측두엽 치매(frontotemporal dementia: FTD), 치매, 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies: DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병(Parkinson's disease), 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병(Huntington's disease), 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 다계통 위축, 및 진행성 학상 마비(progressive supranuclear palsy)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 신경변성 질환은 치매, 전측두엽 치매, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 6

대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 불안은 신경정신학적 질환과 연관된, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 치료는 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 억제하기에 효과적인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 신경정신학적 질환은 조현병, 조울증(bipolar disorder), 조울병(bipolar mania), 섬망(delirium) 및 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지(lozenges), 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점액액으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여형(dosage form)으로 설하로 투여되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 10

제2항에 있어서, 상기 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점적액으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여형으로 설하로 투여되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 필름, 웨이퍼, 패치, 로zen지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점적액으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여형으로 설하로 투여되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 3마이크로그램 내지 약 100 마이크로그램의 범위의 투여량으로 설하로 투여되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 투여량은 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

청구항 14

유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제를 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 치료는 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 억제하기에 효과적인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 불안은 신경변성 질환과 연관된, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 치료는 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 억제하기에 효과적인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병, 전측두엽 치매(FTD), 치매, 루이소체 치매(DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 및 진행성 핵상 마비로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 신경변성 질환은 치매, 전측두엽 치매, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 불안은 신경정신병학적 질환과 연관된, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 치료는 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 억제하는 방법.

제하기에 효과적인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 신경정신병학적 질환은 조현병, 조울증, 조울병, 섬망 및 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 투여형은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점액액으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 투여형은 얇은 필름인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 필름은 사실상 점막접착제이고, 신속한 작용 개시를 제공하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 26

제16항에 있어서, 상기 투여형은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점액액으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 투여형은 얇은 필름인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 필름은 사실상 점막접착제이고, 신속한 작용 개시를 제공하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 상기 투여형은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점액액으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 투여형은 얇은 필름인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 필름은 사실상 점막접착제이고, 신속한 작용 개시를 제공하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 32

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 조성물은 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램의 범위의 투여량으로 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 투여량은 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 34

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 조성물은 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램의 범위의 투여량으로 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 투여량은 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 36

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물은 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램의 범위의 투여량으로 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 투여량은 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램인, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 38

제14항에 있어서, 투여 시 상당한 진정을 유발하지 않으면서 약 30초 내지 약 30분 이내에 불안을 억제하기 위한 치료 효과를 생성하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 39

대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물로서, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, 상기 불안은 수술기(perioperative) 불안이 아닌, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물.

청구항 40

대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 불안은 수술기 불안이 아닌, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제(alpha-2 adrenergic agonist), 보다 특별하게는 텍스메데토미딘(Dexmedetomidine), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법을 개시한다. 본 발명은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제와 함께 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위한 설하 조성물, 및 이의 제조 방법을 개시한다.

관련 출원의 상호 참조

[0003] 본 출원은 2016년 12월 31일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제62/441,164호, 2017년 3월 15일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제62/471,393호 및 2017년 8월 8일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 제62/542,323호에 대한 우선권 이익을 주장하며, 이들의 개시내용은 모든 목적을 위해서 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0004] 불안(agitation)은 공격성, 호전성, 과잉행동 및 탈억제(disinhibition)를 비롯한, 다양한 행동 혼란 또는 장애를 지칭할 수 있는 포괄적 용어이다. 불안은 몇몇 상이한 임상적 병태에서 인지될 수 있는 비교적 관련이 없는 행동의 비특이적 무리이며, 통상적으로 변동 과정을 나타낸다. 불안은 몇몇 상이한 의학적 병태 및 약물 상호작

용에 의해서 또는 사람의 생각 능력을 악화시키는 임의의 상황에 의해서 유발될 수 있다. 다수의 근본적인 병리 생리학적 이상은 도파민작용성, 세로토닌 작용성, 노르아드레날린 작용성 및 GABA 작용성 시스템의 조절장애에 의해서 매개된다. 불안은 움직임(정좌불능) 및 인지 둘 모두의 비생산적이고, 만성적이고, 과도한 과잉 활동을 특징으로 하며, 내면의 불편한 긴장이 동반된다. 안전에 대한 핵심은 공격 및 폭력에 대한 불안의 진행을 예방하기 위해서 일찍 개입하는 것이다.

[0005] 불안은 신경변성 장애와 연관될 수 있다. 장기간의 진행성 신경변성 과정의 중요한 징후 중 하나는 치매로서 임상적으로 알려져 있다. 치매는 알츠하이머병 치매(Alzheimer's disease dementia: AD), 전측두엽 치매(Frontotemporal dementia: FTD), 혈관성 치매, 루이소체 질환(Lewy body disease: LBD), 및 다운 치매(Down dementia)를 포함한다. 성인에서 치매는 인간의 기억, 및 학습, 추리, 판단, 의사소통 능력 및 일상 활동을 수행하는 능력을 서서히 파괴한다. 후기 단계에서, 환자는 성격 및 행동의 변화, 예컨대, 걱정, 의심, 불안 및 공격성을 경험할 수 있다.

[0006] 문헌[Sebastiaan Engelborghs et al., in Neurochemistry International 2007 Nov, 52(6): 1052-60]에는 전측 두엽 치매에서, 도파민 작용성 신경전달의 증가된 활성도 및 도파민 작용성 신경전달의 변경된 세로토닌 작용성 조절이 각각 불안한 행동 및 공격적인 행동과 연관된다고 개시되어 있다. 문헌[Pia Jul et al., in Journal of Alzheimer's disease 2015 Sep, 49(3):783-95]에는 rTg4510 마우스가 P301L-tau-의존적 과잉행동을 나타내었고, 이러한 마우스에서의 불안-유사 표현형은 후기 알츠하이머병(AD) 및 전측두엽 치매(FTD)에서 관찰되는 행동 장애 중 일부와 상관관계를 형성할 수 있다고 개시되어 있다. 문헌[Nathan Hermann et. al., in Journal of Neuropsychiatry 2004 Aug, 16(3): 261-276]에는 노르아드레날린 작용성 시스템 내의 활성화의 보상적 증가가 알츠하이머병에서 불안 및 공격성의 행동 및 심리학적 증상에 기여할 수 있다고 개시되어 있다.

[0007] 불안은 또한 신경정신병학적 병태, 예컨대, 조현병, 조울 질병(bipolar illness), 예컨대, 조울증(bipolar disorder) 또는 조울병(bipolar mania), 우울증, 섬망(delirium) 등과 연관될 수 있거나 또는 불안은 알코올 및 약물 남용 금단과 연관될 수 있다. 움직임성 안절부절 상태에 의해서 표현되고, 정신 긴장이 동반된 급성 불안은 조현병 및 조울병을 비롯한 일부 정신의학적 장애에 존재할 수 있는 심각한 의학적 문제이며, 공격적인 행동으로 급속하게 확대될 수 있다. 급성 불안은 확대된 불안과 함께 페이싱(pacing), 손 떨기(hand wringing), 주목 움켜지기, 병적 수다, 고함지르기 및 사람을 위협하는 것을 포함하는 징후를 특징으로 한다.

[0008] 지금까지는, 치매 또는 조현병을 갖는 환자에서 불안을 치료하기 위한 "치료 기준"이 존재하지 않는다. 일반적으로, 불안의 중증도에 따라서 3종의 의약, 즉, 경구, 근육내 또는 정맥내 투여되는 1세대 항정신병약, 2세대 항정신병약, 및 벤조다이아제핀이 가장 빈번하게 사용된다. 단독 또는 조합하여 제공되는 전형적인 항정신병약 및 벤조다이아제핀의 근육내 주사는 지난 수십 년에 걸쳐서 불안을 위해서 선택된 치료제였다. 급성 불안을 위한 현재 바람직한 치료 패러다임은 보충적인 벤조다이아제핀과 함께 또는 이것 없이 투여되는 비전형적인 항정신병 약물을 사용하는 것이다.

[0009] 보다 구체적으로, 불안을 갖는 환자는 대개 베타 차단제, 예컨대, 프로프라놀롤 및 핀돌롤, 항불안 의약(anxiety medication), 예컨대, 부스피론, 벤조다이아제핀, 예컨대, 로라제팜, 항경련제, 예컨대, 밸프로에이트 및 라모트리진, 항정신병제, 예컨대, 할로페리돌, 드로페리돌, 지프라시돈 및 다른 고효력 도파민-차단제, 및 전형적인 항정신병약, 예컨대, 올란자핀이 처방된다. 그러나, 부스피론, 밸프로에이트, 할로페리돌, 드로페리돌 및 지프라시돈은 잠재적인 부작용을 갖고, 치매의 만성 불안의 관리에서의 최적 투여량 및 장기간 효능은 매우 제한적이다. 로라제팜은, 의학적 절차 이전에 사용되는 경우 환자에서 불안을 치료하는 데 단지 효과적이다. 록사핀(항정신병제)는 흡입을 통해서 불안한 환자를 치료하기 위해서 FDA 승인되어 있지만, 치매-관련 정신병을 갖는 노인 환자에서 증가된 사망률 및 기관지경련에 대한 블랙 박스 경고문(black box warning)과 연관된다(FDA 레이블, 록사핀 또는 Adasuve (등록상표)). 올란자핀, 지프라시돈 또는 이들과 할로페리돌의 조합물은, 또한 QT 연장과 연관되며, 추체외로(extrapyramidal) 부작용이 병원 방문(hospital set ups) 시에 매우 주의 깊게 관찰되어야 한다. 근육내 올란자핀과 연관된 이상 반응(8명의 사망자수 포함)의 보고는, 엄격한 처방 가이드라인을 따르고, 다른 CNS 억제제(depressant)와의 동시 사용이 회피될 필요성을 강조한다.

[0010] 행동 응급상황을 치료하기 위한 전문가 합의 가이드라인(Expert Consensus Guideline)은 약물 선택과 이의 투여 경로에서 가장 중요한 인자 중 하나로서 발현 속도를 언급한다. 그러나, 항정신병 의약은 강력한 항정신병적 효과를 갖기 이전에 수 일 내지 수 주가 걸릴 수 있다. 그럼에도 불구하고, 이것은 일반적으로 수 분 이내에 불안 해 하는 환자에 대해서 안정(calming) 효과를 가져야 한다. 예를 들어, 벤조다이아제핀 또는 속효성(fast-acting) 진정제가 심하게 불안해 하는 환자를 신속하게 진정시키지만, 이러한 약물의 계속적인 치료는 내성으로

이어진다.

[0011] 따라서, 신경정신병학적 병태(예컨대, 조현병 또는 조울병) 및 신경변성 질환을 갖는 환자에서 불안의 치료는 현재 사용되는 약물과 연관된 상당한 부작용에 대한 가능성, 이의 투여 경로(정맥내/근육내) 및 그러한 결과 이 러한 약물을 투여하기 위한 병원 방문 필요성으로 인해서 여전히 제한적이다. 이상적인 상황에서, 조현병 또는 치매 환자를 위한 항불안 약물은 진정(sedation) 없이 안정의 신속한 발현을 가져야 하고, 널리 허용되어야 하 고, 높은 안전역으로 투여가 용이해야 한다.

[0012] 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 경직, 뇌내장, 설사를 비롯한 다수의 병태 및 아편 금단 증상의 억제를 위해서 치료적으로 사용되어 왔다. 알파-2 아드레날린 작용성 효능제의 예는 클로 니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸 도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘, 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 데토미딘, 로谶시딘, 아미트라즈, 미 바제롤, 아제谶솔, 탈리谶솔, 릴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마 졸린, 탈리谶솔, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리다미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온을 포함한다. 본 발명의 발명자들은 예상치 못하게 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하 투여가 불안의 치료를 위해서 특히 효과적이고 안전한 중재임을 발견하였다.

[0013] (S)-4-[1-(2,3-다이메틸페닐)에틸]-3H-이미다졸(텍스메데토미딘)은 집중적인 치유 설정에서의 치료 동안 먼저 삽관술되고 기계적으로 벤탈레이트된 환자, 및 수술 및 다른 절차 이전 및/또는 그 동안 삽관술되지 않은 환자 의 진정을 위해서 주사 가능한 제형으로서 상업적으로 입수 가능하다.

[0014] 텍스메데토미딘은, 수술 절차 동안 및 집중 치료실(ICU) 서비스에서 정맥내로 또는 협측으로 투여될 때 항불안 효과를 갖는다고 보고되어 있다. 예를 들어, 문헌[Ibacache et. al., in Anesthesia & Analgesia 2004 Jan;98(1):60-3]에는 유아에서 세보플루란 마취 이후에 불안을 감소시키기 위해서 정맥내 단일 용량의 텍스메데 토미딘을 투여하는 것이 개시되어 있다. 다른 정맥내 투여는 문헌[Jeanne Boyer et al., in Nursing Critical care 2010 Jan, 5(1):30-34, Yahya Shehabi et. al., in Anesthetic Intensive Care 2010 Jan, 38(1):82-90, 및 Joseph D. Tobias in Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutic, Jan-Mar 2010, 15(1): 43-48]에 보고되어 있다. NCT 02720705(clinical trial identification number from clinicaltrials.gov)에는 집중 치료실 설비에서 세보플루란으로 치료된 취학전 아동에서 불안 발생의 예방을 위해서 협측 관통(transbuccal) 텍스메데 토미딘의 투여가 개시되어 있다.

[0015] 텍스메데토미딘의 설하 사용이 국제 특허 제WO 2016/061413호에 개시되어 있다. 그러나, 국제 특허 제WO 2016/061413호의 초점은 수면 장애를 치료하고, 상당한 진정을 유도하기에 적절한 용량의 텍스메데토미딘을 설 하로 투여하는 것이다. 본 발명자들은 본 발명에 이르러서 놀랍게도, 설하로 투여되는, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 불안, 예컨대, 신경변성 질환(예를 들어, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 전측두엽 치매(fronto-temporal dementia), 및 알츠하이머병/치매에서의 일몰 증후군(sundown syndrome))과 연관된 불안, 신경정신병학적 병태(예를 들어, 조울증, 조현병, 조울병, 섬망 및 우울증)와 연관 된 불안, 알코올 및 약물 남용 금단과 연관된 불안 또는 다른 상태, 예컨대, OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관된 불안을 효과적으로 치료 할 수 있음을 발견하였다. 설하로 투여될 용량은 불안을 치료하는 데 효과적이지만, 상당한 진정을 유발하기에 불충분하도록 선택될 수 있다.

발명의 내용

[0016] 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여 하는 단계를 포함하며, 상기 불안은 신경변성 질환, 예컨대, 치매, 알츠하이머병, 전측두엽 치매, 또는 파킨슨 증과 연관되거나, 또는 신경정신병학적 병태, 조현병, 조울증, 조울병, 섬망, 또는 우울증과 연관되거나, 또는 OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관되거나, 또는 알코올 및 약물 남용 금단과 연관된다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0017] 바람직한 양상에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을

제공하며, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양상은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 신경변성 질환과 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0019] 본 발명의 추가의 또 다른 목적은, 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 치매, 알츠하이머병, 전측두엽 치매, 파킨슨증 또는 다른 신경변성 질환과 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0020] 본 발명의 또 다른 양상은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 조현병, 조울증, 조울병, 섬망, 우울증 또는 또 다른 관련된 신경정신병학적 병태와 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0021] 본 발명의 추가 목적은 불안의 징후의 치료, 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료, 예방 또는 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 알츠하이머병/치매에서의 일몰 증후군과 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0022] 본 발명의 추가의 또 다른 목적은, 불안 또는 불안과 연관된 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0023] 본 발명의 추가의 또 다른 목적은, 불안 또는 불안과 연관된 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 불안은 알코올 및 약물 남용 금단과 연관되고, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0024] 본 발명의 추가 양상은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 불안은 신경변성 질환과 연관되고, 상기 설하 조성물은 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0025] 본 발명의 또 다른 양상은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 불안은 조현병, 조울증, 조울병, 섬망, 우울증, 또는 또 다른 관련된 신경정신 병학적 병태와 연관되고, 상기 설하 조성물은 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0026] 본 발명의 추가적인 양상은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 불안은 알츠하이머병/치매에서의 일몰 증후군과 연관되고, 상기 설하 조성물은 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0027] 본 발명의 추가의 또 다른 양상은 불안 또는 불안과 연관된 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 불안은 OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관되고, 상기 설하 조성물은 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0028] 본 발명의 추가의 또 다른 양상은 불안 또는 불안과 연관된 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 불안은 알코올 및 약물 남용 금단과 연관되고, 상기 설하 조성물

은 1종 이상의 약제학적 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 목적은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 조성물을 제공하며, 여기서 상기 설하 조성물은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제, 액체 점적액 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 본 발명의 추가의 목적은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체의 경구 점막에 설하로 투여하여 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법을 제공한다.

[0031] 본 발명의 특정 양상에서, 설하로 투여되는 투여량은 편리하게는 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램의 범위일 수 있다. 적합한 투여량의 예는 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램의 범위일 수 있다. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1a. 공격적이고 불안한 행동의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 1b. 공격적인 행동 및 불안 행동의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 1c. 공격적이고 불안한 행동의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험. **p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 1d. 공격적이고 불안한 행동의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 2a. 공격 지연에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 2b. 공격 지연에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 3a. 중립적인 행동, 예컨대, 그루밍(grooming), 및 탐색(exploration)의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도 3b. 중립적인 행동, 예컨대, 그루밍 및 탐색의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통

계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 뉴넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대비히클 대조군(비히클).

도 3c. 중립적인 행동, 예컨대, 움직이지 않음/조용한 시간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 뉴넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대비히클 대조군(비히클).

도 3d. 중립적인 행동, 예컨대, 그루밍, 및 탐색의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 뉴넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대비히클 대조군(비히클).

도 3e. 중립적인 행동, 예컨대, 그루밍 및 탐색의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 뉴넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대비히클 대조군(비히클).

도 3f. 중립적인 행동, 예컨대, 움직이지 않음/조용한 시간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 ± SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 뉴넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대비히클 대조군(비히클).

도 4a: 래트(rat)에서 설하(SL) 텍스메데토미딘 염산염 투여 이후의 평균 혈장 농도. 평균 ± SD로 표현된 데이터.

도 4b: 래트에서 정맥내(IV) 텍스메데토미딘 염산염 투여 이후의 평균 혈장 농도. 평균 ± SD로 표현된 데이터.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 약어:

[0033] 하기 약어를 본 명세서 전체에서 사용한다:

[0034] AD: 알츠하이머병

[0035] AUC: 곡선하 면적

[0036] BZDs: 벤조다이아제핀

[0037] CNS: 중추 신경계

[0038] CT/CAT 스캔: 컴퓨터 단층촬영 스캔

[0039] C_{max}: 명시된 구획에서 약물이 달성한 최고(또는 피크) 혈청 농도

[0040] EPS: 추체외로 부작용

[0041] FD & C: 연방 식품, 의약품 및 화장품

[0042] FTD: 전측두엽 치매

[0043] GABA: 감마-아미노부티르산

[0044] 5-HT: 5-하이드록시트립타민

[0045] ICU: 집중 치료실

[0046] IPD: 입원부

[0047] MRI: 자기 공명 영상

[0048] Mg: 밀리그램

[0050] NE: 노르에피네프린

[0051] OPD: 외래부

[0052] PTSD: 외상후 스트레스 장애

[0053] RSS: 람세이 진정 점수(Ramsay sedation score)

[0054] RIT: 래트 침입자 시험(Rat intruder test)

[0055] SLOS: 스미쓰-лем리 오피츠 증후군(Smith-Lemli Opitz syndrome)

[0056] T_{max} : C_{max} 가 관찰된 시간.

[0057] II. 정의

[0058] 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 실시형태를 설명하려는 목적을 위한 것이며, 제한인 것으로 의도되지 않음이 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 그 문맥이 달리 명확하게 표현하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "용매"라는 언급은 1종 이상의 그러한 용매 등을 포함한다.

[0059] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 다른 방법 및 물질이 본 발명의 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본 명세서에 기술되어 있다.

[0060] 용어 "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 치유적 요법, 예방학적 요법, 및/또는 예방 요법을 지칭하며, 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약제학적 조성물", "조성물", "제형" 및 "본 발명의 조성물"은 상호 교환 가능하게 사용된다. 달리 나타내지 않는 한, 이 용어는 약물 물질, 즉, 텍스메테도 미딘을 함유하는 약제학적 조성물을 포함하는 것을 의미하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 조성물은 또한 질환의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에서 약리학적 활성도가 없거나 또는 인간 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 미치지 않는 "비활성 성분" 또는 "화합물"인 1종 이상의 "부형제"를 함유할 수 있다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 "치료적 유효 용량", 또는 "치료적 유효량"과 상호 교환 가능하며, 목적한 효과를 생성하기에 충분한 양을 지칭한다. 유효량은 대상체의 임상적으로 유의한 병태에서 개선을 유발하기에 충분하다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 비독성인 것으로 공지되고, 약제학 문헌에서 일반적으로 사용되는 염을 지칭한다. 이러한 염을 형성하는 데 사용되는 전형적인 무기산은 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 질산, 황산, 인산, 하이포인산 등을 포함한다. 유기산, 예컨대, 지방족 모노 및 다이카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시알칸산 및 하이드록실 알칸다이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산으로부터 유래된 염이 또한 사용될 수 있다. 바람직한 염은 염산염이다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 환자를 바람직하게 지칭한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 임의의 동물, 예컨대, 비-인간 포유동물, 예컨대, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류일 수 있다.

[0065] 용어 "불안"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 뇌 영역, 예컨대, 전두엽의 이상기능으로 인해서 또는 신경전달물질 시스템, 예컨대, 도파민 및 노르에피네프린의 이상기능으로 인해서 일어날 수 있는 과민성, 감정 폭발, 판단력 손상 또는 과도한 움직임 및 언어적 활성을 의미한다. 본 발명에서, 불안은 또한 외상후 스트레스 장애에서의 공격성 및 과민 각성을 포함한다. 불안은 급성 또는 만성일 수 있다.

[0066] 용어 "불안의 징후"는 과도한 움직임 활성(예는 페이싱, 흔들, 제스처링, 손가락질, 안절부절, 반복적 벼룩 수행), 언어적 공격성(예를 들어, 고함지르기, 과도하게 큰 목소리로 말하기, 욕하기, 비명, 소리지르기, 다른 사람 위협하기), 물리적 공격성(예를 들어, 붙잡기, 밀치기, 밀기, 주먹 쥐기, 저항, 다른 사람 때리기, 사물 또는 사람 차기, 스크래칭, 물어뜯기, 물건 던지기, 자신 때리기, 문 세게 닫기, 물건 찢기 및 물품 파괴)을 포함한다.

[0067] 용어 "급성 불안"은 신속하게 일어나고, 중증이고, 발병 시 갑작스럽게 일어나는 불안을 의미한다. 급성 불안은

예를 들어, 신경변성 질환 및 신경정신학적 병태와 연관될 수 있지만, 그것은 특히 신경정신학적 병태에서 존재할 수 있다. 급성 불안은 그것이 치료되지 않고 유지되는 경우 만성 불안으로 이어질 수 있다.

[0068] 용어 "만성 불안"은 장기간에 걸쳐서 발생된 불안을 의미하며, 급성 불안보다 덜 심각하다. 만성 불안은 예를 들어, 신경변성 질환 및 신경정신학적 병태와 연관될 수 있지만, 그것은 특히 신경변성 질환에서 존재할 수 있다.

[0069] 용어 "신경변성 질환"은 알츠하이머병, 전측두엽 치매(또는 픽병(Pick's disease)), 치매, 루이소체 치매, 외상 후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비 또는 다른 관련된 신경변성 질환을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0070] 용어 "신경정신학적 병태"는 조현병, 조울 질병(조울증, 조울병), 우울증, 섬망 또는 다른 관련된 신경정신학적 병태를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0071] "일몰 증후군"은 일반적으로 치매의 일부 형태를 갖는 환자에서의 증가된 착란 및 안절부절의 오후 생체주기 증후군이다. 그것은 알츠하이머 치매의 중간 단계 동안 보다 빈번하게 일어나는 것 같다. 그것은 환자의 치매의 진행으로 진정되는 것 같다. 알츠하이머 유형의 환자 중 약 20 내지 45%가 일부 부류의 일몰 착란을 경험할 것이다. 착란 및 불안은 늦은 오후 및 저녁에 또는 일몰에 따라서 악화된다.

[0072] 용어 "수술기 불안"은 신경변성 질환 또는 신경정신학적 병태와 연관되지 않은 임의의 수술 절차 이전, 그 동안 또는 그 후의 불안 또는 ICU 불안을 의미한다.

[0073] 용어 "설하"는 문자 그대로 "혀 아래"를 의미하고, 물질이 소화관을 통과하지 않고 혀 아래의 혈관을 통해서 신속하게 흡수되는 그러한 방식으로 입을 통해서 물질을 투여하는 방법을 지칭한다. 설하 흡수는 상당히 혈관이 많은 설하 점막을 통해서 일어나며, 이것은 물질이 혈액 순환으로 직접적으로 접근하는 것을 허용함으로써, 위장관 영향과 독립적으로 직접적인 전신 투여를 제공하고, 초회 통과 간 대사가 회피된다. 따라서, 제형 중의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 총량이 감소되어, 해로운 부작용의 가능성이 감소되고, 제조자에게 비용 이익을 제공할 수 있다.

[0074] "진정"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 환자 또는 대상체가 개방 기도 및 규칙적인 호흡 패턴을 독립적으로 그리고 연속적으로 유지하고, 물리적 자극 및 언어적 명령에 적절하게 그리고 이성적으로 반응하는 능력을 보유하는 침체된 자각을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "상당한 진정을 유발하지 않고"는 환자가 람세이 진정 점수(Ramsay Sedation Scale) 상에서 수준 3 이하인 진정 수준을 경험하는 것을 의미한다. 수준 3은 진정된 것을 의미하지만, 명령에 반응하다.

III. 방법

[0075] 본 발명은 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 알파-2-아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0076] 일 실시형태에서, 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘, 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 테토미딘, 로페시딘, 아미트라즈, 미바제롤, 아제페솔, 탈리페솔, 릴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 탈리페솔, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리다미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0077] 바람직한 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, 불안은 상당한 진정을 또한 유발하지 않으면서 억제된다.

[0078] 불안은 비교적 낮은 용량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 설하 경로를 통해서 효과적으로 치료될 수 있다. 그 결과, 상당한 진정을 유발하지 않고 불안으로부터의 경감을 제공하는 것에 더하여, 치료는 또한 부작용(예를 들어, 심장 또는 기관 부작용) 감소 또는 부작용 제거에 효과적이다.

[0079] 추가 실시형태에서, 본 발명은 대상체에서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은

텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 대상체에게 투여하여 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상당한 부분이 환자의 간을 통과하지 않으면서 신속-작용하는 경감을 제공한다.

[0081] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하 조성물을 통해서 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 설하 조성물은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 및 액체 점액으로부터 선택된다.

[0082] 추가 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제를 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께 설하 조성물을 통해서 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 설하 조성물은 설하 필름이다. 특정 양상에서, 불안은 신경변성 질환 또는 신경정신병학적 병태와 연관된다. 또 다른 특정 양상에서, 치료는 상당한 진정을 유발하지 않으면서 효과적이다.

[0083] 추가 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제와 함께 설하 조성물을 통해서 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 설하 조성물은 설하 필름이다. 특정 양상에서, 불안은 신경변성 질환 또는 신경정신병학적 병태와 연관된다. 또 다른 특정 양상에서, 치료는 상당한 진정을 유발하지 않으면서 효과적이다.

[0084] 추가의 다른 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘, 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 테토미딘, 로페시딘, 아미트라즈, 미바제를, 아제펙솔, 탈리펙솔, 럴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 탈리펙솔, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리다미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 양상에서, 조성물에서 사용되는 알파-2 아드레날린 작용성 효능제의 투여량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램이다.

[0085] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 양상에서, 설하 조성물에서 사용되는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램이다. 적합한 투여량의 예는 하기를 포함한다: 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

[0086] 추가 실시형태에서, 본 발명은 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 약 0.05마이크로그램/대상체의 체중 kg 내지 약 1.5마이크로그램/대상체의 체중 kg의 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 투여량의 예는 하기를 포함한다: 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 1마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.5마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.4마이크로그램/kg, 약

0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.3마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.2마이크로그램/kg, 약 0.07마이크로그램/kg, 약 0.05마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg, 약 0.2마이크로그램/kg, 약 0.3마이크로그램/kg, 약 0.4마이크로그램/kg, 약 0.5마이크로그램/kg, 약 0.6마이크로그램/kg, 약 0.7마이크로그램/kg, 약 0.8마이크로그램/kg, 약 0.9마이크로그램/kg, 약 1.0마이크로그램/kg, 약 1.1마이크로그램/kg, 약 1.2마이크로그램/kg, 약 1.3마이크로그램/kg, 약 1.4마이크로그램/kg, 약 1.5마이크로그램/kg. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

[0087]

추가의 다른 실시형태에서, 본 발명은 신경변성 질환과 연관된 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘, 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 데토미딘, 로페시딘, 아미트라즈, 미바제롤, 아제페솔, 탈리페솔, 릴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 탈리페솔, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리다미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 조성물에서 사용되는 알파-2 아드레날린 작용성 효능제의 투여량은 편리하게는 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램이다.

[0088]

또 다른 실시형태에서, 본 발명은 신경변성 질환과 연관된 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 원치않는(예를 들어, 상당한) 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 사용되는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 편리하게는 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만, 약 5마이크로그램, 약 6마이크로그램, 약 7마이크로그램, 약 8마이크로그램, 약 9마이크로그램, 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램일 수 있다. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

[0089]

추가의 다른 실시형태에서, 본 발명은 신경정신병학적 병태와 연관된 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘, 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 데토미딘, 로페시딘, 아미트라즈, 미바제롤, 아제페솔, 탈리페솔, 릴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 탈리페솔, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리다미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 조성물에서 사용되는 알파-2 아드레날린 작용성 효능제의 투여량은 편리하게는 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램이다.

[0090]

또 다른 실시형태에서, 본 발명은 신경정신병학적 병태와 연관된 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 상당한 진정을 유발하지 않는 투여량으로 투여하는 단계를 포함한다. 설하조성물 중에서 사용되는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 편리하게는 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램

내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만, 약 5마이크로그램, 약 6마이크로그램, 약 7마이크로그램, 약 8마이크로그램, 약 9마이크로그램, 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램일 수 있다. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

[0091] 본 발명의 방법에 따라서 대상체를 치료하는 경우 허용 가능한 진정의 수준은 바람직하게는 람세이 진정 점수(RSS) 시스템에 따른 수준 3 이하이다. 따라서, 본 발명의 특정 실시형태는 불안 또는 불안의 정후의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 대상체에게 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램의 용량으로 투여함으로써, 수준 3 이하(예를 들어, 수준 2 또는 수준 3)의 RSS를 달성하는 단계를 포함한다.

IV. 약제학적 조성물

[0093] 본 발명은 또한 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 약제학적 조성물을 제공한다.

[0094] 본 발명의 설하 약제학적 조성물은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 물, 염화나트륨, 결합체, 침투 향상제, 희석액, 윤활제, 향미료, 착색제 등을 포함한다.

[0095] 본 발명의 설하 약제학적 조성물은 대상체에게 단독으로 또는 1종 이상의 다른 적합한 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다.

[0096] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에서 불안, 예를 들어, 신경변성 질환, 알츠하이머병 또는 치매에서의 일몰증후군과 연관된 불안의 치료를 위한 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 양상에서, 설하 약제학적 조성물은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 대상체에서 불안을 효과적으로 치료한다.

[0097] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 조현병, 조울증, 조울병, 다른 조울 질병, 우울증, 섬망 또는 다른 관련된 신경정신병학적 병태와 연관된 대상체에서의 불안의 치료를 위한 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 양상에서, 설하 약제학적 조성물은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 대상체에서 불안을 효과적으로 치료한다.

[0098] 본 발명의 설하 약제학적 조성물은 예를 들어, 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제, 액체 점액 등일 수 있다.

[0099] 본 발명의 일 실시형태에서, 설하 약제학적 조성물은 정제 또는 패킹된 분말(packed powder)의 형태이다.

[0100] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 설하 약제학적 조성물은 패치 또는 필름(예를 들어, 얇은 필름)의 형태이다. 패치는 패치의 이동 또는 목 넘김을 예방하기 위해서 접착제 품질을 가질 수 있다. 패치는 돌발적인 목 넘김의 경우에 섭취될 수 있거나, 또는 패치는 처방 시간 후에 혀 아래로부터 제거될 수 있다.

[0101] 본 발명의 추가의 또 다른 실시형태에서, 설하 약제학적 조성물은 페이스트, 젤 또는 연고의 형태이다. 페이스트, 젤 또는 연고의 점도는 혀 아래에서의 보유를 허용하도록 조정될 수 있다.

[0102] 본 발명의 추가 실시형태에서, 설하 약제학적 조성물은 액체(예를 들어, 용액, 혼탁액 또는 에멀션으로서)이며, 예를 들어, 스프레이로서 또는 점액으로서 제공될 수 있다. 용액은 희석액, 예컨대, 물, 생리 염수, 염화나트륨 용액, 또는 임의의 다른 적합한 용매, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸 알코올 등과 함께 활성 성분을 포함한다. 용액을 위한 희석액은 특히 생리 식염 용액 또는 물일 수 있다. 투여되는 용액의 양은 편리하게 약 0.01ml 내지 약 1ml(예를 들어, 약 0.025 내지 0.5ml)일 수 있다.

[0103] 본 발명의 비고체 조성물은 조성을 혀 아래에 스프레이(spraying), 침지(dripping), 페인팅 또는 스퀴팅(squirtting)함으로써 편리하게 투여될 수 있다.

[0104] 특히 본 발명의 실시형태, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 액체 형태로, 예를 들어,

선호되는 또는 선호되지 않는 생리 식염 용액으로 설하로 투여된다. 액체 조성물은 점적액 또는 스프레이로서 혀 아래에 편리하게 투여될 수 있다.

[0105] 엑스메데토미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 전체 조성물의 약 0.001% 내지 약 99.99%, 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 90%, 보다 특별하게는 약 0.01% 내지 약 30%로 편리하게 존재할 수 있다.

[0106] 조성물이 액체 또는 젤인 경우, 제1 단위 용량이 적용되고, 미리 결정된 시간, 예를 들어 적어도 약 30초, 또는 보다 특별하게는 약 60초 또는 그 초과 동안 혀 아래에 제자리에 유지된다. 이어서 제2 단위 용량이 적용되고, 유사한 양의 시간 동안 제자리에 유지될 수 있다. 놀랍게도, 이러한 절차는 불안 또는 불안의 징후의 치료에서 본 발명의 조성물의 효과를 현저하게 증가시킨다.

[0107] 또 다른 실시형태에서, 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하 조성물은 단단한 정제 또는 압착된 분말 정제이다. 정제는 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제6,221,392호(칸카리(Khankari) 등)에 개시된 바와 같이 약 30 내지 120초 동안 혀 아래에서 용해되도록 편리하게 설계될 수 있다. 특정 실시형태에서, 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하 조성물은 감각자극적으로 기분 좋은 구강 느낌을 위해서 적은 그릿(grit) 성분을 갖는 단단한 정제이다. 정제(또는 압착되어 정제를 형성할 수 있는 활성 성분을 함유하는 이의 입자)는 또한 보호 외부 코팅, 예를 들어, 마이크로입자, 매트릭스형 마이크로입자 및 마이크로캡슐의 형성에서 통상적으로 사용되는 임의의 중합체를 또한 포함할 수 있다.

[0108] 추가 실시형태에서, 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하 조성물은 단단한 압착된 신속 용해성 정제이다. 정제는 편리하게는 매트릭스 내에 활성 성분을 포함한다. 매트릭스는 예를 들어, 적어도 1종의 충전제 및 윤활제로 구성될 수 있다. 충전제는 예를 들어, 락토스 또는 만니톨을 포함하고, 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 이산화규소 및 탈크를 포함한다. 매트릭스는 또한 하기 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 결합제(예를 들어, 포비돈, 당 또는 카복시메틸셀룰로스), 붕괴제(예를 들어, 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈 또는 나트륨 전분 글리콜레이트), 감미료(예를 들어, 수크랄로스) 등. 정제는 편리하게는 약 2% 이하의 마손도(friability) 및 약 15 내지 약 50뉴톤의 경도를 가질 수 있다.

[0109] 본 발명의 또 다른 양상은 포장된 설하 정제의 제조 방법을 제공한다. 방법은 (a) 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 간접 압착 충전제 및 윤활제를 포함하는 매트릭스를 포함하는 혼합물을 형성하는 단계; (b) 혼합물을 압착시켜 설하에서 용해 가능한 매트릭스 중에 분포된 활성 성분을 포함하는 복수의 단단하고 압착된 신속하게 붕괴 가능한 입자(예를 들어, 비드)를 형성하는 단계; 및 (c) 포장 이전에 벌크의 생성물을 저장하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이어서 투여형(dosage form)은 포장재당 하나를 초과하게 존재하도록 포장재의 루멘(lumen)에 포장된다. 직접 압착이 투여형의 바람직한 형성 방법이다. 따라서 상기에 기술된 바와 같은 직접 경구 투여를 위해서 개작된 복수의 단단하고 압착된 신속하게 붕괴 용해되는 정제를 함유하는 개방 가능하고 재폐쇄 가능한 포장재가 또한 제공된다.

[0110] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 발포제(effervescent agent)를 포함하는 설하 정제이다. 발포제는 최종 정제의 중량을 기준으로, 최대 약 95중량%의 양으로, 보다 특별하게는 약 30중량% 내지 약 80중량%의 양으로 편리하게 존재할 수 있다. 수성 환경에 정제가 노출될 때 약 5cm³ 초과 내지 약 30cm³ 미만의 기체가 생성되도록 충분한 발포성 물질이 정제 조성물 중에 포함된다. 발포제를 포함하는 설하 조성물은 본 발명에 참고로 포함된 미국 특허 제6,200,604호에 개시되어 있다.

[0111] 특정 일 실시형태에서, 발포제는 예를 들어, 가용성 산 공급원과 알칼리 탄산염 또는 중탄산염과의 반응의 결과로서 이산화탄소를 방출한다. 산 공급원은 식품용 산, 및 산, 예컨대, 시트르산, 타타르산, 아멜산, 푸메르산, 아디프산 및 석신산을 편리하게 포함할 수 있다. 탄산염 및 중탄산염 공급원은 무수 고체 탄산염 및 중탄산염, 예컨대, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 마그네슘칼륨 등을 포함한다.

[0112] 설하 투여를 위한 본 발명의 스프레이 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 액체(예를 들어, 조성물의 약 30중량% 내지 약 99.99중량%의 양으로 존재함)를 포함할 수 있다. 이러한 액체는 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 위한 용매, 공용매, 또는 비용매일 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 액체의 예는 물, 에탄올, 다이메틸 셀록사이드, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 약제학적으로 허용 가능한 오일(예를 들어, 대두, 해바라기, 땅콩, 페페민트 등) 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 액체는 활성 약제학적 성분을 용해시키기 위해서, 이의 안정적인 균질한 혼탁액 또는 용액을 생성시키기 위해서, 또는 혼탁액 또는 용액의 임의의 조합물을 형성하기 위해서 선택된다.

[0113] 추가로, 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 설하, 스프레이 제형은 1종 이상의 담체 및/

또는 부형제를 포함할 수 있다. 담체/부형제의 예는 점도 조절 물질(예를 들어, 중합체, 당, 당 알코올, 검, 점토, 실리카 등)을 포함한다. 편리하게 사용될 수 있는 하나의 특정 중합체는 폴리바이닐피롤리돈(PVP)이다. 점도 조절 물질은 편리하게는 스프레이 제형의 약 0.01중량% 내지 약 65중량%로 존재할 수 있다. 담체/부형제의 다른 예는 보존제(예를 들어, 에탄올, 벤질 알코올, 프로필파라벤 및 메틸파라벤)를 포함한다. 보존제는 편리하게는 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 10중량%의 양으로 존재할 수 있다. 담체/부형제는 또한 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 65중량%의 양으로 편리하게 존재하는 착향료, 감미료(예를 들어, 당, 예컨대, 수크로스, 글루코스, 엑스트로스, 말토스, 프룩토스 등), 인공 감미료(예를 들어, 사카린, 아스파탐, 아세설팜, 수크랄로스 등), 또는 당 알코올(예를 들어, 만니톨, 자일리톨, 락ти톨, 말티톨 시럽 등)일 수 있다. 담체/부형제의 다른 예는 스프레이 제형의 약 0.01중량% 내지 약 5중량%의 양으로 편리하게 존재하는 완충제 및 pH-조정제(예를 들어, 수산화나트륨, 시트레이트 및 시트르산)를 포함한다. 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 5중량%의 양으로 편리하게 존재하는 착색제(예를 들어, 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 5중량%의 양으로 존재함), 향제(예를 들어, 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 1중량%의 양으로 존재함), 퀼레이팅제, 예컨대, EDTA(예를 들어, 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 1중량%의 양으로 존재함), UV 흡수제(예를 들어, 스프레이 제형의 약 0.001중량% 내지 약 10중량%의 양으로 존재함), 및 소포제(예를 들어, 저분자량 알코올, 다이메티콘)가 또한 본 발명의 스프레이 제형 중의 적절한 담체/부형제로서 포함될 수 있다.

- [0114] 본 발명의 한 특정 양상은 불안의 치료를 위해서, 1종 이상의 담체 및/또는 부형제와 함께, 엑스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 필름을 제공한다.
- [0115] 본 발명의 설하 필름에 혼입될 수 있는 부형제는 하기 중 1종 이상을 포함한다: 필름 형성제, 구강 느낌 개선제, 가소제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 감미제, 착색제, 향미료, 유화제, 봉고제, 침분비제(침분비제), 항산화제, 침투 증진제, 용매 등.
- [0116] 필름 형성제는 일반적으로 본 발명의 필름에 대한 구조를 제공하는 작용제를 의미한다. 필름 형성제의 유효량은 조성물의 약 10중량% 내지 약 99중량%, 보다 바람직하게는 약 50중량% 내지 약 90중량%의 범위이다. 본 발명의 필름 조성물의 부분으로서 사용될 수 있는 필름 형성제는 셀룰로스 에터, 변성 전분, 천연 검, 식용 중합체, 해초 추출물, 육상 식물 추출물, 폴루란, 폴리바이닐피롤리돈, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0117] 셀룰로스 에터의 예는 메틸하이드록시셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0118] 변성 전분은 산 및 효소 가수분해된 옥수수 및 감자 전분, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0119] 천연 검의 예는 아라비아검, 구아검, 로커스트빈검, 카라기난검, 아카시아, 카라야, 가티, 트라가칸트 아가, 타마린드검, 잔탄검, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0120] 식용 중합체의 예는 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에터, 잔탄, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0121] 해조류 추출물 예는 알긴산나트륨, 카라기난, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0122] 육상 식물 추출물은 곤약, 께틴, 아라비노그락탄, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0123] 특정 필름 형성제는 폴루란, 알긴산나트륨, 폴리바이닐피롤리돈, 메틸셀룰로스 및 메틸하이드록시셀룰로스(MH C)를 포함한다.
- [0124] 용어 "용매"는 일반적으로 용질을 용해시킬 액체를 지칭한다. 용매는 본 발명의 필름-형성 조성물을 제조하기 위한 다른 부형제 및 필름-형성제를 용해시키는 데 사용될 수 있다. 용매는 탈미네랄수/증류수, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 메틸 에틸 케톤, 프로필렌 글리콜 메틸 에터 아세테이트, 다이메틸 아세트아마이드, 에틸 렌 글리콜 모노-프로필 에터, 및 톨루엔을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 설하 필름은 용매를 최대 약 1% w/w의 양으로 편리하게 포함할 수 있다.
- [0125] 용어 "안정화제"는 일반적으로 저장 수명 동안 제형에 안정성을 부여할 작용제를 지칭한다. 본 발명의 안정화제는 예를 들어, 유/수 유화제 및 향미 정착제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 안정화제의 유효량은 조

성물의 예를 들어, 약 0중량% 내지 약 45중량%, 보다 특별하게는 약 4중량% 내지 약 25중량%의 범위일 수 있다. 본 발명의 적합한 안정화제의 예는 아라비아검, 미세결정질 셀룰로스, 카라기난, 잔탄검, 로커스트빈검, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 안정화제는 아라비아검 및 미세결정질 셀룰로스를 포함한다.

[0126] "붕괴제"는 필름의 효능이 더 빨리 실현되도록 식용 필름의 용해를 도울 수 있다. 본 발명의 식용 필름에서 사용하기 위한 적합한 붕괴제는 알긴산, 미세결정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 슈퍼-붕괴제로서 공지된 특별한 붕괴제가 또한 본 발명의 식용 필름에 사용하기에 적합하다. 슈퍼-붕괴제는 가교결합된 중합체(예를 들어, 크로스포비돈), 가교결합된 전분(예를 들어, 나트륨 전분글리콜레이트), 및 가교결합된 셀룰로스(예를 들어, 변성 카복시메틸셀룰로스, 예컨대, 크로스카멜로스)를 포함한다. 이러한 슈퍼-붕괴제는 물 및 대부분의 다른 용매 중에 불용성이고, 신속한 팽윤 특성을 갖고, 높은 모세관 작용으로 양호한 물 흡수를 가져서 신속한 붕괴를 초래한다. 다수의 용매 중에서의 이의 불용성은 또한, 본 발명의 설하 조성물의 제조를 고비용의 다단계 방법과 상반되게 단일 단계 방법으로 가능하게 함을 의미한다.

[0127] 붕괴제 또는 슈퍼-붕괴제는 조성물의 약 1중량% 내지 약 10중량%, 보다 특별하게는 약 1중량% 내지 약 5중량%의 범위의 양으로 본 발명의 설하 조성물(예를 들어, 식용 필름) 중에 편리하게 존재한다.

[0128] 본 발명의 식용 필름에 사용하기에 적합한 "유화제"는 아라비아검, 카라기난, 트라이에탄올아민 스테아레이트, 4차 암모늄 화합물, 아카시아, 젤라틴, 레시틴, 벤토나이트, 비검, 이들의 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 유화제는 조성물의 최대 약 40중량%, 보다 특별하게는 최대 약 25중량%의 양으로 본 발명의 조성물 중에 사용될 수 있다. 유화제는 휘발성 오일 및 착향료를 캡슐함으로써 향미 정착제로서 본질적으로 작용하는 유/수 에멀션을 생성하는 안정화제일 수 있다. 본 발명의 식용 필름에 사용하기 위한 특정 유화제는 아라비아검이다.

[0129] "가소화제" 또는 "가소제"는 본 발명의 식용 필름 조성물의 가요성을 개선시키고, 취성을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다. 가소화제는 조성물의 최대 약 30%, 예를 들어, 최대 약 15중량%를 편리하게 구성할 수 있다. 적합한 가소화제의 예는 글리세린, 솔비톨, 트라이아세틴, 모노아세틴, 다이아세틴, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 수소화 전분 가수분해물, 옥수수 시럽, 저분자량 프로필렌 글리콜, 프탈레이트 유도체, 예컨대, 다이메틸, 다이에틸 및 다이부틸 프탈레이트, 시트레이트 유도체, 예컨대, 트라이부틸, 트라이에틸, 아세틸 시트레이트 및 이들의 피마자유 유도체 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 가소화제는 솔비톨 및 글리세린을 포함한다.

[0130] 용어 "보존제"는 일반적으로 미생물을 사멸시키거나, 이의 성장 및 번식을 예방, 저해 또는 지연시키기 위해서 사용되는 부형제이고, 부폐 또는 부적절하게 첨가된 미생물의 성장을 예방하기에 충분한 농도로만 생성물 중에 포함된다. 적합한 보존제는 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 보존제는 조성물의 약 0.001% 내지 약 10% w/w로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0131] 용어 "감미제"는 일반적으로 약제학적 조성물에 단맛을 부여하기 위해서 사용되는 부형제를 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 감미제는 아스파탐, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 사카린 나트륨, 솔비톨 및 수크로스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 감미제는 조성물의 약 5% 내지 약 20% w/w의 양으로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0132] 용어 "착색제" 또는 "색소"는 일반적으로 약제학적 조성물에 색상을 부여하기 위해서 사용되는 부형제를 지칭한다. 적합한 색소는 FD&C 적색 번호 3, FD&C 적색 번호 20, FD&C 황색 번호 6, FD&C 청색 번호 2, D&C 녹색 번호 5, D&C 주황색 번호 5, D&C 적색 번호 8, 다른 F.D. & C. 염료, 카라멜, 적색 산화 제2 철, 및 천연 착색제, 예컨대, 포도 껍질 추출물, 비트 적색 분말, 베타-캐로틴, 아나토, 카민, 터메릭 또는 파프리카를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 색소는 조성물의 약 0.001% 내지 약 10% w/w의 양으로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0133] 용어 "착향료" 또는 "향미료"는 일반적으로 약제학적 조성물에 기분 좋은 향미(및 종종 또한 냄새)를 부여하기 위해서 사용되는 부형제를 지칭한다. 적합한 향미료는 합성 향미유, 향미 방향족물질, 천연 오일, 전체 식물 또는 이의 부분, 예컨대, 잎, 꽃, 과육 또는 이들의 조합물로부터의 추출물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예는 시나몬 오일, 윈터그린 오일, 페페민트 오일, 클로브 오일, 베이 오일, 아니스 오일, 유칼립투스 오일, 타임 오일, 삼목엽 오일, 육두구 오일, 세이지 오일, 고편도 오일(bitter almond oil) 및 카사이 오일을 포함한다. 다른 유용한 향미료는 바닐라, 감귤류 오일, 예컨대, 레몬, 오렌지, 포도, 라임 또는 그레이프푸릇

오일, 및 과일 에센스, 예컨대, 사과, 배, 복숭아, 딸기, 산딸기, 체리, 자두, 파인애플 또는 살구 에센스를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기 위한 특히 흥미로운 향미료는 상업적으로 입수 가능한 오렌지, 포도, 체리 및 베를 겸 향미 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용되는 향미의 양은 목적하는 감각 수용성 효과를 비롯한, 다수의 인자에 좌우될 것이다. 특정 향미료는 포도 및 체리 향미, 및 감귤류 향미, 예컨대, 오렌지 향미를 포함한다. 향미료는 조성물의 약 0.001% 내지 약 10% w/w의 양으로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0134] 용어 "침분비제"는 본 발명의 조성물의 사용 동안 더 많은 침분비를 촉진시키는 작용제이다. 이것은 조성물이 조성물을 환자의 위로 수송하는 데 도움을 주는 물의 도움 없이 환자에 의해서 섭취되려는 경우에 중요한 특징일 수 있다. 침분비제는 환자의 구강에서 침분비를 개시하는 예를 들어, 유화제 또는 식품 산일 수 있다. 침분비제로서 유용한 유화제의 예는 알킬 아릴 설포네이트, 알킬 설페이트, 설휠화 아마이드 및 아민, 설페이트화 및 설휠화 에스터 및 에터, 알킬 설포네이트, 폴리에톡실화 에스터, 모노-, 다이-, 및 트라이글리세리드, 모노글리세리드의 다이아세틸 타타르산 에스터, 폴리글리세롤 에스터, 솔비탄 에스터 및 에톡실레이트, 락틸레이트화 에스터, 인지질, 예컨대, 레시틴, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 에스터, 프로필렌 글리콜 에스터, 수크로스 에스터 및 이들의 혼합물을 포함한다. 유화제는 포화 또는 불포화될 수 있다. 침분비제인 유화제의 일부는 또한 결합제로서 기능할 수 있다는 것을 주목해야 한다. 침분비제로서 유용한 식품 산의 예는 시트르산, 말산, 타트레이트, 식품 염, 예컨대, 염화나트륨 및 염 치환체, 염화칼륨 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 설하 필름 중에 존재하는 침분비제의 양은 편리하게는 최종 조성물의 최대 약 15중량%, 예를 들어, 조성물의 약 0.3중량% 내지 0.4중량%의 범위일 수 있다.

[0135] 용어 "항산화제"는 일반적으로 산화를 저해하고, 따라서 산화 과정에 의해서 활성체가 분해되는 것을 예방하는데 사용되는 부형제를 지칭한다. 적합한 항산화제는 예를 들어, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 치아인산, 모노티오-글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 시트르산, 나트륨 바이설파이트, 나트륨 폼알데하이드 설포실레이트, 나트륨 메타바이설파이트, EDTA 및 나트륨 에데테이트를 포함한다. 산화방지제는 조성물의 약 0.001% 내지 약 2% w/w의 양으로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0136] 용어 "침투 증진제"는 일반적으로 세포막에 대한 활성제의 침투를 향상시키고/거나 활성제의 국지적/전신 흡수를 증진시키기 위해서 사용되는 부형제를 지칭한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 침투 증진제는 가용화제, 예컨대, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 킬레이팅제(예를 들어, 사이클로덱스트린), 수크로스 라우레이트 또는 수크로스 올레아이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 침투 증진제는 조성물의 약 0.1% 내지 약 5% w/w의 양으로 조성물 중에 편리하게 존재할 수 있다.

[0137] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 설하 약제학적 조성물은 조성물의 점막 흡수를 향상시키기에 적절한 점막 침투 증진제를 포함한다.

[0138] 설하 텍스메데토미딘 제형(예컨대, 스프레이, 점액 등)은 표준 우수 제조 관리 기준(good manufacturing practice)에 따라서 상기 성분의 적절한 양을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 각각의 성분의 상대적인 양은 생성된 제형의 바람직한 약리학적 및 약동력학적 특성을 방해하지 않아야 한다.

[0139] 본 발명의 설하 텍스메데토미딘 필름은 PharmFilm^(등록상표) 기술(모노솔(MonoSol) 소유) 또는 ARx LLC의 소유의 기술을 사용하여 편리하게 제조될 수 있다. 다양한 특허 및 특허 출원이 본 명세서에 전문이 포함되며, ARx LLC에게 양도된 미국 특허 또는 공개 제9585961호, 제7470397호, 제7727466호, 제9248146호, 제9545376호, 제2017-0087084호, 제9662297호, 제9662301호, 제2017-0246108호, 제2017-0252294호, 제9441142호 및 모노솔 알엑스에게 양도된 제7425292호, 제7357891호, 제8663687호, 제8685437호, 제7897080호, 제8241661호, 제8617589호, 제8936825호, 제9561191호, 제9303918호, 제9346601호, 제8282954호, 제7972618호, 제9073294호를 포함한다.

[0140] 본 발명의 설하 필름의 제조에서, 활성제, 예를 들어, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 필름 형성제 및 선택적으로 구강 느낌 개선제, 가소제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 감미제, 색소, 향미료, 유화제, 봉괴제, 침분비제, 항산화제, 침투 증진제를 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상의 담체 및/또는 부형제는 상용성 용매 중에 용해되어 필름 형성 조형물을 형성한다. 상용성 용매는 물, 알코올, 예컨대, 에탄올, 에틸 아세테이트, 아세톤, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 필름 형성 조성물은 방출 가능한 담체 상에 주조되고, 건조되어 시트/필름을 형성한다. 담체 물질은 필름 담체 기판 사이에 파괴성 결합을 형성하기 위해서 소킹(soaking) 없이 필름 용액이 의도된 담체 폭에 걸쳐서 균질하게 스프레딩되는 것을 허용하는 표면 장력을 가져야 한다. 적합한 담체 물질의 예는 유리, 스테인리스강, 텐플론 및 폴리에틸렌-침지 종이를 포함한다. 필름의

건조는 건조 오븐, 건조 터미널, 진공 건조기 또는 필름이 구성된 성분에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 적합한 건조 장비를 사용하여 고온에서 수행될 수 있다. 본 발명의 설하 필름은 또한 다른 확립된 방법, 예를 들어, 압출(예를 들어, 고온 용용 압출, 고체 분산 압출), 주조(예를 들어, 고체 주조 또는 반고체 주조), 압연법 등에 의해서 제조될 수 있다.

[0141] V. 투여

양상에서, 본 발명은 불안을 효과적으로 치료하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 조성물을 제공한다. 알파-2 아드레날린 작용성 효능제의 양은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 불안을 효과적으로 치료하기에 충분하다. 알파-2 아드레날린 작용성 효능제는 동물(예를 들어, 인간) 대상체에게 일 기준으로 1회, 2회 또는 그 초과의 용량으로 "필요에 따라" 편리하게 전달될 수 있다. 조성물은 또한 단일 투여형을 통해서 또는 다회 투여형을 통해서 투여될 수 있다.

또 다른 양상에서, 본 발명은 불안을 효과적으로 치료하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 설하 조성물을 제공한다. 특정 양상에서, 사용되는 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 불안을 효과적으로 치료하기에 충분하다. 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 동물(예를 들어, 인간) 대상체에게 일 기준으로 1회, 2회 또는 그 초과의 용량으로 "필요에 따라" 편리하게 전달될 수 있다. 조성물은 또한 단일 투여형을 통해서 또는 다회 투여형을 통해서 투여될 수 있다.

본 발명의 조성물을 대상체에게 투여한 후, 치료(즉, 항불안) 효과는 투여 후 약 60분(예를 들어, 약 30, 20, 15, 10, 5, 3, 2 또는 1분) 이내에, 또는 투여 후 약 30초 이내에 시작될 수 있다. 불안의 징후는 또한 투여 후 약 1 내지 약 60분 이내에, 보다 전형적으로는 약 5 내지 약 30분 이내에 완화될 수 있다. 본 발명의 조성물의 제2 용량은 불안의 징후가 약 60분 내에 완화되지 않은 경우 대상체에게 투여될 수 있다.

치료 프로토콜은 1회 이상의 투여 간격(예를 들어, 2회 이상의 투여 간격, 5회 이상의 투여 간격 또는 10회 이상의 투여 간격)을 포함할 수 있다. 대상체의 생리학 및 목적하는 치료 효과에 따라서, 본 발명의 실시형태에 따른 투여 간격의 기간 및 치료 프로토콜은 달라질 수 있다.

텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단독으로 또는 1종 이상의 추가 활성제와 조합하여 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위해서 설하 조성물로부터 투여될 수 있다. 조합물로 사용되는 경우, 활성제는 단일 조성물로서 또는 2종 이상의 별개의 조성물로서 제형화될 수 있고, 이것은 동시에, 순차적으로 또는 적절한 시간 기간을 두고 별개로 투여될 수 있다.

텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 불안 또는 불안의 징후를 치료하기 위해서 제2 활성제와 함께 투여되는 경우, 각각 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대 제2 활성제의 중량비는 일반적으로 약 1:2 내지 약 1:2.5; 약 1:2.5 내지 약 1:3; 약 1:3 내지 약 1:3.5 약 1:3.5 내지 약 1:4; 약 1:4 내지 약 1:4.5; 약 1:4.5 내지 약 1:5; 약 1:5 내지 약 1:10; 및 약 1:10 내지 약 1:25의 범위일 수 있다. 예를 들어, 중량비는 특별하게는 약 1:1 내지 약 1:5; 약 1:5 내지 약 1:10; 약 1:10 내지 약 1:15; 또는 약 1:15 내지 약 1:25일 수 있다. 대안적으로, 제2 활성제 대 텍스메데토미딘 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 각각의 중량비는 약 2:1 내지 약 2.5:1; 약 2.5:1 내지 약 3:1; 약 3:1 내지 약 3.5:1; 약 3.5:1 내지 약 4:1; 약 4:1 내지 약 4.5:1; 약 4.5:1 내지 약 5:1; 약 5:1 내지 약 10:1; 및 약 10:1 내지 약 25:1의 범위일 수 있다. 예를 들어, 제2 활성제 대 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 각각의 중량비는 특별하게는 약 1:1 내지 약 5:1; 약 5:1 내지 약 10:1; 약 10:1 내지 약 15:1; 또는 약 15:1 내지 약 25:1의 범위일 수 있다. 언급된 범위 사이의 모든 범위가 또한 본 명세서에 포함되며, 본 발명의 특정 양상을 추가로 구성한다는 것을 이해해야 한다.

[0148] VI. 투여 요법

사용되는 투여 요법은 몇몇 인자, 예컨대, 치료되는 불안의 유형, 징후의 중증도, 불안이 근본적인 의학적 병태로 인한 것인지의 여부에 좌우될 수 있다.

텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 동물(예를 들어, 인간)에게 임의의 적절한 용량으로 설하로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 인간 용량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램(예를 들어 적합한 투여량의 예는 하기를 포함한다: 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마

이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램)일 수 있다. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

[0151] 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 인간에게 임의의 적절한 용량으로 설하로 투여될 수 있다. 일부 변형에서, 인간 용량은 약 0.05마이크로그램/대상체의 체중 kg 내지 약 1.5마이크로그램/대상체의 체중 kg일 수 있다. 적합한 투여량의 예는 하기를 포함한다: 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 1마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.5마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.4마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.3마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg 내지 약 0.2마이크로그램/kg, 약 0.07마이크로그램/kg, 약 0.05마이크로그램/kg, 약 0.1마이크로그램/kg, 약 0.2마이크로그램/kg, 약 0.3마이크로그램/kg, 약 0.4마이크로그램/kg, 약 0.5마이크로그램/kg, 약 0.6마이크로그램/kg, 약 0.7마이크로그램/kg, 약 0.8마이크로그램/kg, 약 0.9마이크로그램/kg, 약 1.0마이크로그램/kg, 약 1.1마이크로그램/kg, 약 1.2마이크로그램/kg, 약 1.3마이크로그램/kg, 약 1.4마이크로그램/kg, 약 1.5마이크로그램/kg. 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다.

VII. 본 발명의 구체적인 실시형태

[0153] 실시형태 1. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상당한 진정을 유발하지 않으면서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0154] 실시형태 2. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 투여량으로 설하로 투여되는, 방법.

[0155] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 투여량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램(예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램)의 범위인, 방법.

[0156] 실시형태 4. 실시형태 1, 2 또는 3에 있어서, 상기 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간인, 방법.

[0157] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 불안은 신경변성 질환과 연관되는, 방법.

[0158] 실시형태 6. 실시형태 5에 있어서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병, 전측두엽 치매(FTD), 치매, 루이소체 치매(DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 및 진행성 핵상 마비로부터 선택되는, 방법.

[0159] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 4에 있어서, 불안은 신경정신병학적 병태와 연관되는, 방법.

[0160] 실시형태 8. 실시형태 7에 있어서, 상기 신경정신병학적 병태는 조현병, 조울 질병(예컨대, 조울병, 조울증),

섬망, 및 우울증으로부터 선택되는, 방법.

[0161] 실시형태 9. 실시형태 5에 있어서, 불안은 치매 또는 알츠하이머병에서의 일몰 증후군과 연관되는, 방법.

[0162] 실시형태 10. 불안 또는 불안의 정후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 사용하기 위한 설하 조성물로서, 상기 불안은 수술기 불안이 아니고, 상기 설하 조성물은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제를 포함하는, 설하 조성물.

[0163] 실시형태 11. 불안 또는 불안의 정후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 사용하기 위한 설하 조성물로서, 상기 불안은 신경변성 질환과 연관되고, 상기 설하 조성물은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제를 포함하는, 설하 조성물.

[0164] 실시형태 12. 불안 또는 불안의 정후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 사용하기 위한 설하 조성물로서, 상기 불안은 신경정신병학적 병태와 연관되고, 상기 설하 조성물은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제를 포함하는, 설하 조성물.

[0165] 실시형태 13. 불안 또는 불안의 정후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 사용하기 위한 설하 조성물로서, 상기 불안은 치매 또는 알츠하이머병에서의 일몰 증후군과 연관되고, 상기 설하 조성물은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체/부형제를 포함하는, 설하 조성물.

[0166] 실시형태 14. 실시형태 11에 있어서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병, 전측두엽 치매, 루이소체 치매(DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 및 진행성 핵상 마비로 이루어진 군으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 설하 조성물.

[0167] 실시형태 15. 실시형태 14에 있어서, 상기 신경변성 질환은 치매, 전측두엽 치매, 알츠하이머병 및 파킨슨병으로부터 선택되는, 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 설하 조성물.

[0168] 실시형태 16. 실시형태 12에 있어서, 상기 신경정신병학적 병태는 조현병, 조울 질병(예컨대, 조울병, 조울증), 섬망, 및 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 설하 조성물.

[0169] 실시형태 17. 실시형태 10 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제, 액체 점액으로부터 선택되는, 설하 조성물.

[0170] 실시형태 18. 실시형태 17에 있어서, 조성물은 필름인, 설하 조성물.

[0171] 실시형태 19. 실시형태 18에 있어서, 필름은 사실상 점막접착제이고, 신속한 작용 개시를 제공하는, 불안 또는 불안의 정후를 치료하기 위한 설하 조성물.

[0172] 실시형태 20. 실시형태 10 내지 19에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 불안 또는 불안의 정후를 치료하는 투여량으로 투여되는, 설하 조성물.

[0173] 실시형태 21. 실시형태 20에 있어서, 관찰된 정정 수준은 람세이 진정 점수 상의 3 이하인, 설하 조성물.

[0174] 실시형태 22. 실시형태 10 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상기 대상체(예를 들어, 인간)에게 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램(예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램)

로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램)의 범위의 투여량으로 투여되는, 설하 조성물.

[0175] 실시형태 23. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 불안은 수술기 불안이 아닌, 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법.

[0176] 실시형태 24. 실시형태 23에 있어서, 불안은 신경변성 질환 및/또는 신경정신병학적 병태와 연관되는, 방법.

[0177] 실시형태 25. 실시형태 24에 있어서, 신경변성 질환은 알츠하이머병, 전측두엽 치매 (FTD), 치매, 루이소체 치매(DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 진행성 핵상 마비 또는 다른 관련된 신경변성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0178] 실시형태 26. 실시형태 24에 있어서, 신경정신병학적 병태는 조현병, 조울 질병(예를 들어, 조울증 또는 조울병), 섬망 및 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0179] 실시형태 27. 실시형태 23 내지 26에 있어서, 불안 또는 불안의 징후는 상당한 진정을 유발하지 않으면서 효과적으로 치료되는, 방법.

[0180] 실시형태 28. 실시형태 23 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 필름, 웨이퍼, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제, 액체 점적액 등의 형태로 투여되는, 방법.

[0181] 실시형태 29. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 불안은 OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 설하로 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0182] 실시형태 30. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 불안은 알코올 및 약물 남용 금단과 연관되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 설하로 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0183] 실시형태 31. 실시형태 29 또는 30에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상당한 진정을 유발하지 않으면서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 투여량으로 설하로 투여되는, 방법.

[0184] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 상기 투여량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램(예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램)의 범위인, 방법.

[0185] 실시형태 33. 임의의 상기 실시형태에 있어서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회, 2회 또는 3회 또는 "필요에 따른" 기준으로 투여되는, 조성물 또는 방법.

[0186] 실시형태 34. 임의의 상기 실시형태에 따라서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 60분 미만, 특히 약 30초 내지 약 30분 이내에 치료 효과를 생성하는 방식으로 투여되는, 조성물 또는 방법.

[0187] 실시형태 35. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상당한 진정을 유발하지 않으면서, 상기 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 설하로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0188] 실시형태 36. 불안 또는 불안의 징후의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 알파-2 아드레날린 작용성 효능제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 알파-2 아드레날린 작용성 효능체는 상당한 진정을 유발하지 않으면서 불안 또는 불안의 징후를 치료하는 투여량으로 설하로 투여되는, 방법.

[0189] 실시형태 37. 실시형태 35 또는 36에 있어서, 알파-2 아드레날린 작용성 효능체의 상기 투여량은 약 3마이크로그램 내지 약 100마이크로그램(예를 들어, 약 5마이크로그램 내지 약 100마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 90마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 85마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 80마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 75마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 70마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 65마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 60마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 55마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 50마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 45마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 40마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 35마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 30마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 25마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 20마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 15마이크로그램, 약 5마이크로그램 내지 약 10마이크로그램, 10마이크로그램 미만(예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9마이크로그램), 약 10마이크로그램, 약 12마이크로그램, 약 14마이크로그램, 약 15마이크로그램, 약 16마이크로그램, 약 18마이크로그램, 약 20마이크로그램, 약 30마이크로그램, 약 50마이크로그램)의 범위인, 방법.

[0190] 실시형태 38. 실시형태 35, 36 또는 37에 있어서, 상기 대상체는 포유동물, 바람직하게는 인간인, 방법.

[0191] 실시형태 39. 실시형태 35 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 불안은 신경변성 질환과 연관되는, 방법.

[0192] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병, 전축두엽 치매(FTD), 치매, 루이소체 치매(DLB), 외상후 스트레스 장애, 파킨슨병, 혈관성 치매, 혈관성 인지 손상, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크레이츠펠트-야콥병, 다계통 위축, 및 진행성 핵상 마비로부터 선택되는, 방법.

[0193] 실시형태 41. 실시형태 35 내지 38에 있어서, 불안은 신경정신병학적 병태와 연관되는, 방법.

[0194] 실시형태 42. 실시형태 41에 있어서, 상기 신경정신병학적 병태는 조현병, 조울 질병(예컨대, 조울병, 조울증), 섬망, 및 우울증으로부터 선택되는, 방법.

[0195] 실시형태 43. 실시형태 39에 있어서, 불안은 치매 또는 알츠하이머병에서의 일몰 증후군과 연관되는, 방법.

[0196] 실시형태 44. 실시형태 35 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 불안은 OPD/IPD 절차(예를 들어, MRI, CT 또는 CAT 스캔, 요추 천자, 골수 흡인/생검, 발치 또는 다른 치의학적 절차)와 연관되는, 방법.

[0197] 실시형태 45. 실시형태 35 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 불안은 알코올 및 약물 남용 금단과 연관되는, 방법.

[0198] 실시형태 46. 실시형태 35 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알파-2 아드레날린 작용성 효능체는 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구아녹사벤즈, 구아네티딘, 실라진, 티자니딘, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 메틸도파, 메틸노르에피네프린, 파돌미딘 아이오도클로니딘, 아프라클로니딘, 데토미딘, 로페시딘, 아미트라즈, 미바제롤, 아제페솔, 탈리페솔, 릴메니딘, 나파졸린, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 탈리페솔e, 로미피딘, 프로필헥세드린, 노르페네프린, 옥토파민, 목소니딘, 리디미딘, 톨로니딘, UK14304, DJ-7141, ST-91, RWJ-52353, TCG-1000, 4-(3-아미노메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온, 및 4-(3-하이드록시메틸-사이클로헥스-3-엔일메틸)-1,3-다이하이드로-이미다졸-2-티온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 방법.

[0199] 본 명세서의 상기 실시형태는 제한인 것으로 의도되지 않고, 본 발명의 실시에서, 대안적인 또는 추가적인 실시 형태가 제공될 수 있다.

VIII. 실시예:

[0201] 하기 실시예는 예시인 것으로 의도되며, 제한이 아니다:

실시예 1:

제형 1: 설하 정제

표 1설하 전달을 위해서 사용되는 전형적인 설하 정제 제형을 위한 조성물

성분	양	범위
덱스메데토미딘 HCl (염기에 대한 당량)	50 마이크로그램	
포비돈	5.0 mg	1.0 – 10.0 %
크로스카멜로스 소듐	7.0 mg	5 – 15 %
수크랄로스	1.0 mg	0.05 – 3.0 %
스테아르산마그네슘	0.75 mg	0.1 – 2.0 %
탈크	0.75 mg	0.1 – 2.0 %
만니톨	충분한 양 75.0 mg	충분한 양 100 %
물	충분한 양	

[0204]

제조 공정

[0205]

덱스메데토미딘 염산염 및 부형제, 예컨대, 결합제 및 감미료를 약제학적으로 허용 가능한 용매(바람직하게는 물) 중에 용해/분산시키고, 이 용액을 사용하여 적합한 혼합기/과립기에서 윤활제 및 활택제를 제외한 모든 다른 성분의 체질된 블렌드를 과립화시킨다. 이어서 과립을 유동층 건조기 또는 다른 적합한 것, 예컨대, 트레이 건조기에서 건조시킨다. 이어서 건조된 과립을 쿼드로-코-밀(quadro-co-mill) 또는 멀티-밀(multi-mill)에서 적절하게 분립(sizing)시킨다. 이어서 분립된 과립을 적합한 블렌더, 예컨대, V-블렌더에 적재하고, 스테아르산마그네슘 및 탈크로 윤활시키고, 이어서 최종 윤활된 블렌드를 적절한 공구를 사용하여 특징 치수의 정제로 압축하기 위해서 사용하였다.

[0206]

제형 2: 설하 필름**표 2**설하 전달을 위해서 사용되는 전형적인 설하 필름 제형을 위한 조성물

성분	양	범위
덱스메데토미딘 HCl (염기에 대한 당량)	50 마이크로그램	
폴리에틸렌 옥사이드	5.0 mg	3 – 25 %
폴리에틸렌 글리콜	5.0 mg	3 – 25 %
수크랄로스	0.2 mg	0.05 – 3.0 %
착향료	충분한 양	0.01 – 1.0 %
착색제	충분한 양	0.01 – 1.0 %
포비돈	충분한 양 50 mg	충분한 양 100 %

[0207]

제조 공정

[0208]

필름 형성 중합체 및 다른 부형제와 함께 덱스메데토미딘 염산염을 약제학적으로 허용 가능한 용매(바람직하게는 물) 중에 용해/분산시키고, 이어서 생성된 용액을 불활성 배킹 층 상에 코팅(스프래딩/주조)한다. 덱스메데토미딘 염산염 함유 중합체 층을 적절한 다이/틀을 사용하여 추가로 건조, 분리 및 적합한 크기로 절단하고, 이

어서 요건에 따라서 패킹한다.

[0211] 제형 3: 설하 스프레이

표 3

설하 전달을 위해서 사용되는 전형적인 설하 스프레이 제형을 위한 조성물

성분	양	범위
덱스메데토미딘 HCl (염기에 대한 당량)	50 마이크로그램	
프로필렌 글리콜	10 μ L	1.0 – 40.0 %
알코올	5 μ L	1.0 – 40.0 %
시트르산	0.2 mg	0.1 – 10 %
페페민트 오일	1 μ L	0.05 – 3.0 %
정제수	충분한 양 100 μ L	충분한 양 100 %

[0212]

제조 공정

[0214] 모든 다른 부형제와 함께 덱스메데토미딘 염산염을 적합한 순서로 혼합한다. 이어서 생성된 용액/분산액을 적절한 공구를 사용하여 스프레이 캐나스터(canister)에 충전시킨다. 이것을 계량투입 노즐을 사용하여 추가로 가공하여 명시된 양의 덱스메데토미딘을 구동 후 마다 전달한다.

[0215] 제형 4: 설하 액체 접적액

표 4

설하 전달을 위해서 사용되는 전형적인 설하 액체 접적액을 위한 조성물

성분	양
덱스메데토미딘 HCl (염기에 대한 당량)	10 mg
생리 염수 (0.9% 염화나트륨)	충분한 양

[0216]

제조 공정

[0218] 덱스메데토미딘 염산염(카탈로그 번호 SML0956)을 1mg/설하 접적액 ml의 농도를 생성시키기 위해서 생리 염수 중에 용해시켰다.

[0219] 실시예 2:

[0220] 다양한 투여량에서 불안 또는 공격성의 래트 '거주자-침입자' 모델로 덱스메데토미딘 염산염의 설하 및 정맥내 투여의 효과를 평가한다.

[0221] 거주자-침입자 모델은 공격성 불안의 확립된 전임상 모델이며, 반 자연 실험실 설정에서 실험실 설치류에서 공격적 공격성/불안 및 방어적 행동 들 모두의 자발적이고 자연적인 표현을 허용한다. 설치류를 흠 케이지 환경 내에서 새로운 수컷에 노출시키는 경우, 이들은 새로운 수컷 동물을 "침입자"로서 인지하고, 방어적 행동의 레퍼토리, 예전대, 생식기 쿵쿵거림(ano-genital sniffing), 몰이(chasing), 물기 및 공격하기를 나타낸다

(Nelson et al., ILAR Journal (2000) 41(3): 153-162).

[0222] 물질 및 방법:

[0223] 동물: 체중이 380 내지 400g인 12 내지 13주령 수컷 위스터 래트(Wistar rat)를 거주자 수컷으로서 사용하였다. 체중이 280 내지 300g인 7 내지 8주령 수컷 래트를 "침입자"로서 사용하였다. 영토를 확립하기 위해서 거주자 래트를 암컷 래트와 함께 8일 동안 가두었다. 침입자 래트를 유사한 연령/체중의 다른 수컷 래트를 갖는 3개의 군에 가두었다. 모든 동물을 $22\pm3^{\circ}\text{C}$ 온도, $50\pm20\%$ 습도, 각각 12시간의 낮/밤 사이클 및 시간당 15 내지 20회의 새로운 공기 변화를 갖는 제어된 환경에서 유지시키고, 음식 및 물에 자유롭게 접근 가능하게 하였다. 모든 동물 실험을 동물 실험 목적 규제감독위원회(Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animal: CPCSEA) 및 인도 정부, 실험 동물 관리 평가 인증 협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care international: AAALAC)의 가이드라인에 따라서 수행하였다.

[0224] 시험된 제형: 텍스메데토미딘 염산염의 필요량의 제형 4를 칭량하고, 연속 희석을 수행하여 표 5에 따라서 각각의 용량을 수득하였다. 전체 연구를 위해서 제형 4로부터 0.9% 생리 염수를 사용하여 투여 이전에 희석물을 매일 새로 제조하였다.

[0225] 실험 절차: 3 내지 5일의 기간 동안의 환경 순응 이후에, 각각의 거주자 수컷 래트를 8일 동안 암컷 래트와 함께 가두었다. 8일에, 거주자 수컷을 10분 동안 "침입자 래트"에 노출시킴으로써 거주자 수컷에서의 기저 공격성을 시험하였다. 이러한 기저 공격성 시험에서 공격성을 나타낸 동물 만을 본 연구를 위해서 사용하였다. 이어서 이러한 동물을 체중 계층화 방법을 사용하여 무작위화하였다. 동물의 중량 변화는 무작위화의 시기에 군 중의 평균 체중의 20%를 초과하지 않았다. 동물을 추가 일 동안 암컷과 함께 가두었다. 9일에, 거주자의 체중이 항상 침입자보다 더 크도록 거주자 동물을 적절한 체중의 침입자 동물과 짹지웠다. 이것은 거주자 동물에서 우세한, 공격적인 행동을 가능하게 하기 위함이었다. 무작위화 후, 동물에게 영구적인 번호를 배정하였다. 연구 번호, 연구 코드, 군 번호, 성별, 용량, 케이지 번호 및 동물 번호 상세사항을 보여주는 케이지 카드에 의해서 케이지 를 식별하였다.

[0226] 거주자 수컷 래트에게 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 상이한 용량을 투여 또는 정맥내 행동 시험 15분 이전에 투여하였다(표 5). 투여를 위해서, 래트를 한 손으로 유지시키고, 뭉툭한 손가락을 사용하여 혀를 입의 한 쪽으로 옮겼다. 이어서 텍스메데토미딘 염산염을 마이크로피펫을 사용하여 명시된 농도로 액체 점액으로서 투여하고, 50 내지 60초의 기간 동안 흡수시켰다. 다이아제팜을 참조군 화합물로서 사용하였고, 복강내로 투여하였다. 비히를 대조군을 투여하거나 정맥내로 투여되는 0.9% 염수로 처리하였다. 정상 대조군(NC)에게는 어떠한 처리도 제공하지 않았다.

[0227] 거주자 래트의 행동을 15분 동안 오버헤드 비디오 카메라를 사용하여 녹화하고, 놀두스 엑토비전(Noldus Ethovision) XT 소프트웨어를 사용하여 오프라인 행동 분석을 수행하였다. 비디오 녹화에서 거주자로부터 침입자 래트를 구별하기 위해서, 침입자 래트를 비독성 페인트로 표시하였다. 불안에 대한 텍스메데토미딘 염산염의 잠재적인 효과를 분석하기 위해서, 본 발명자들은 다양한 행동 파라미터, 예컨대, 생식기 쿵쿵거림, 물이, 물기, 공격하기 및 공격에 대한 지역뿐만 아니라 중립적인 행동 파라미터, 예컨대, 탐색 그루밍, 및 움직이지 않는 조용한 시간을 정량화하였다.

표 5

효능 연구: 약물 처리 군

군 번호	동물의 번호	코호트 1 (설하 투여 - 하기 용량으로 조정된 제형 4)	코호트 2 (정맥내 투여 - 물 또는 생리 염수 중의 텍스메데토미딘 염산염)	
1	8	정상 대조군		
2	8	비히를 대조군	비히를 대조군	
3	8	덱스메데토미딘 염산염 (0.5 μ g/kg)	덱스메데토미딘 염산염 (0.5 μ g/kg)	
4	8	덱스메데토미딘 염산염 (1.0 μ g/kg)	덱스메데토미딘 염산염(1.0 μ g/kg)	
5	8	덱스메데토미딘 염산염 (1.5 μ g/kg)	덱스메데토미딘 염산염 (1.5 μ g/kg)	
6	8	덱스메데토미딘 염산염 (3.0 μ g/kg)	덱스메데토미딘 염산염 (3.0 μ g/kg)	
7	8	다이아제팜(3 mg/kg, i.p.)		

[0228]

통계학적 분석: 검증된 통계 소프트웨어(그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6)를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 데이터를 평균 ± SEM으로 나타낸다. 95% 신뢰 구간에서 일측 ANOVA(분산 분석), 그 다음 "듀넷 다중 비교 시험(Dunnett's Multiple Comparison Test)"을 관련 군의 비교를 위해서 적용하였다. 0.05 미만의 p가 유의한 것으로 간주되었다.

[0230]

결과: 본 연구는, 공격성 및 불안 행동의 래트 거주자-침입자 모델에서 불안한 행동에 대한 설하로/정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 상이한 용량의 효과를 평가하기 위해서 수행되었다.

[0231]

래트 거주자 침입자 모델에서 공격적인/불안한 행동에 대한 설하로/정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 효과:

[0232]

래트는, 이의 홈 케이지 환경에서 새로운 수컷에 노출될 때 다양한 방어적인 불안한 행동, 예컨대, 생식기 쿵쿵거림, 물이, 물기 및 공격하기(불안하고 공격적인 행동의 지수)를 나타낸다. 비-거주자 수컷을 침입자로서 인식하고, 거주자 수컷은 불안해하며, 이의 홈 영역을 보호하기 위해서 침입자 수컷을 공격한다. 본 실험에서, 비히를 처리 래트는, 다양한 레퍼토리의 공격적인 행동을 나타내었고, 침입자 래트 거주자 또는 우세한 래트에 의해서 생식기 쿵쿵거림, 공격, 물이 및 물기를 당했다.

[0233]

설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염(Dex)은 용량 관련된 방식으로 이러한 행동의 빈도 및 기간을 감소시켰다(도 1a, 및 도 1b). 비히를 대조군 군과 비교할 때 물이 및 공격하기에서 상당한 감소가 관찰되었다. 유사하게, 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 정맥내 투여는 공격적이고 불안한 행동의 모든 지수를 감소시켰다(도 1c 및 도 1d). 비히를 대조군과 비교할 때 생식기 쿵쿵거림, 물기 및 공격하기의 상당한 감소가 0.5 μ g/kg 초파의 용량에서 관찰되었다(도 1c 및 도 1d). 참조군 화합물 다이아제팜(3mg/kg, i.p) 또한 본 연구에서 평가된 공격적이고 불안한 행동의 모든 지수를 상당히 감소시켰다(도 1a 내지 도 1d).

[0234]

공격에 대한 지역에 대한 설하로/정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 효과:

[0235]

거주자 수컷에 의한 공격의 빈도 및 기간의 변화에 더하여, 본 발명자들은 또한 침입자 래트 공격 지역에 대한 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과를 평가하였다. 본 발명자들은 텍스메데토미딘 염산염(Dex)의 설하 투여 후에 공격성 및 불안의 감소를 나타내는 용량 관련된 방식으로 침입자 래트 공격에 대한 지역 증가를 관찰하였다(도 2a). 텍스메데토미딘 염산염(Dex)을 정맥내로 투여한 경우, 침입자 래트 공격에 대한 지역의 유사한 증가가 3 μ g/kg의 용량에서 비히를 대조군과 비교할 때 상당한 용량 관련 방식으로 발생하였다(도 2b). 다이아제팜으로 처리된 동물은 공격성 행동의 완전한 결핍을 나타내었다(도 2a 및 도 2b).

[0236]

중립적인 행동에 대한 설하로/정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 효과:

[0237]

중립적인 행동, 예컨대, 그루밍, 탐색 및 움직이지 않음/조용한 시간을 텍스메데토미딘 염산염으로의 처리 후에 평가하였다. 비히를 대조군과 비교할 때, 1.5 μ g/kg 및 3 μ g/kg의 용량에서 관찰된 연구에서의 감소(도 3a 및 도 3b)를 제외하고는, 텍스메데토미딘 염산염의 설하 투여 이후에 그루밍 및 탐색에서 어떠한 상당한 변화도 일어나지 않았다. 유사하게, 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염은, 3 μ g/kg의 용량을 제외하고는, 비히를 대조

군과 비교할 때, 그루밍 및 탐색에서 유의하게 영향을 미치지 않았다. 움직이지 않음/조용한 시간의 경우에, 비히를 대조군과 비교할 때 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 상당한 효과는 존재하지 않았지만, 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염은 3 μ g/kg의 용량에서 움직이지 않음/조용한 시간을 상당히 증가시켰다(도 3c, 및 도 3f). 참조군 화합물 다이아제팜(3mg/kg, ip)은 본 연구에서 모든 중립적인 행동의 빈도 및 기간을 상당히 감소시켰다.

[0238] 해석

[0239] 본 연구에서, 본 발명자들은 래트 거주자-침입자 모델에서 공격성 및 불안을 감소시키는 텍스메데토미딘 염산염의 가능성을 조사하였다. 거주자-침입자 모델은 공격성 불안의 확립된 전임상 모델이며, 반 자연 실험실 설정에서 실험실 설치류에서 공격적 공격성/불안 및 방어적 행동 둘 모두의 자발적이고 자연적인 표현을 허용한다.

[0240] 1. 텍스메데토미딘 염산염의 설하 투여는 공격성 및 불안의 몇몇 행동 지수, 예컨대, 생식기 쿵쿵거림, 물이, 공격하기 및 물기의 용량 관련된 감소를 생성하였다.

[0241] 2. 비히를 대조군 군과 비교할 때 텍스메데토미딘 염산염으로의 사전 치료로 침입자 래트 공격에 대한 지연의 상당한 증가가 용량 관련된 방식으로 관찰되었다.

[0242] 3. 동물의 중립적인 행동에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았는데, 이는 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염으로 치료된 거주자 래트에서의 명시적인 걱정-유사 행동의 결핍을 나타낸다.

[0243] 4. 본 연구에서 사용된 용량(0.5 내지 3 μ g/kg) 중에서, 1 내지 1.5 μ g/kg의 용량(설하로 또는 정맥내로 투여된 용량)이 중립적인 행동에 상당히 영향을 미치지 않으면서 공격성 및 불안의 행동 지수를 효과적으로 감소시켰다.

[0244] 결론: 텍스메데토미딘 염산염은 래트 거주자 침입자 모델에서 불안 및 공격성의 지수를 효과적으로 감소시킨다. 1 내지 1.5 μ g/kg의 용량(설하로 또는 정맥내로 투여된 용량)은 중립적인 행동에 상당히 영향을 미치지 않으면서 공격성 및 불안의 행동 지수를 효과적으로 감소시켰다. 본 연구에서 설하로 투여된 텍스메데토미딘 염산염의 효능은 이러한 용량에서 정맥내로 투여된 텍스메데토미딘 염산염과 상관관계가 있다(표 6).

표 6

군	스튜던트 t-시험을 사용하여 설하 대 정맥내 투여 경로의 통계학적 비교 후에 수득된 p 값					
	기간(초)					
몰이	물기	공격/싸움	생식기 쿵쿵거림	공격에 대한 지연	대한	
NC	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	
비히를	0.207	0.069	0.290	0.753	0.136	
1 μ g/kg	0.506	0.102	0.204	0.090	0.207	
1.5 μ g/kg	0.125	0.059	0.107	0.727	0.508	

1 및 1.5 μ g/kg 의 용량에서의 텍스메데토미딘 염산염 투여의 설하 경로와 정맥내 경로를 비교할 때 공격성 및 불안의 행동 지수(몰이, 물기, 공격, 생식기 쿵쿵거림, 공격에 대한 지연)의 기간에서 어떠한 상당한 차이도 관찰되지 않았다(즉, 설하 및 정맥내 경로를 통해서 유사한 효과). 스튜던트 t-시험을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.

*p<0.05, **p<0.01 ***p<0.001 및 ****p<0.0001 설하 투여 경로 대 정맥내 투여 경로.

[0245]

[0246] 1 내지 1.5 μ g/kg 래트 효능 용량을 기초로, 인간 등가 설하 용량은 0.161 μ g/kg 및 0.242 μ g/kg으로 계산된다. 60-kg 인간에 대한 총 인간 등가 용량은 10 및 15 μ g일 것이다 (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>).

[0247] 실시예 3: LC-MS/MS에 의한 래트 혈장 샘플에서의 텍스메데토미딘(0.5 내지 3 μ g/kg)의 예측

[0248] 목적: 0.5, 1, 1.5 및 3 μ g/kg의 용량에서 정맥내 경로 및 설하 경로를 통해서 동물에게 투여한 후 수득된 래트 혈장 샘플에서 텍스메데토미딘 수준을 예측하기 위함.

[0249] 혈액 수집: 텍스메데토미딘의 혈장 농도를 결정하기 위해서, 텍스메데토미딘 염산염을 상이한 용량(0.5, 1,

1.5, 3 μ g/kg으로 조정된 제형 4)으로 래트 (n=3)에게 혈액으로 투여하였다. 투여 0, 5, 15, 30, 60 및 120분 후에 안와 정맥총(retro-orbital plexus)으로부터 혈액을 약한 아이소플루란 마취 하에서 수집하였다. 혈장을 분리하고, 텍스메데토미딘 농도가 분석될 때까지 -80°C에서 저장하였다.

[0250] 물질 및 방법:

[0251] 표준 용액의 제조

1358 μ L의 밀리-Q 물 중에 1.358mg의 텍스메데토미딘 염산염을 용해시켜 829.071mg/mL의 농도를 달성함으로써 텍스메데토미딘 염산염의 표준 스톡 용액을 제조하였다. 희석액(메탄올: 물(50:50) %v/v)을 사용함으로써 상이한 농도의 작업 용액을 제조하였다.

톨부타마이드를 내부 표준물질로서 사용하였고, 25mg의 톨부타마이드를 1000 μ L의 DMSO 중에 용해시켜 25mg/mL의 농도를 달성함으로써 이의 스톡 용액을 제조하였다. 희석액(아세토나이트릴: 물(50:50) %v/v)을 사용함으로써 상이한 농도의 작업 용액을 제조하였다.

SPE 및 크로마토그래피를 위한 용액 제조: 이동상 A(10mm 암모늄 폼에이트, pH 3.50): 0.6306gm의 암모늄 폼에이트를 칭량하고, 1000mL 시약병에 옮겼다. 이것에, 1000mL의 밀리 q 물을 첨가하고, 생성된 용액의 pH를 폼산을 사용하여 3.5로 조정하였다.

[0255] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

희석액(메탄올: 물 (50:50) % v/v): 50mL의 메탄올을 50mL의 밀리-q 물과 혼합하였다. 생성된 용액을 희석액으로서 사용하였다.

세척 용액: 100 μ L의 암모니아를 100mL의 밀리 q와 혼합하였다. 생성된 용액을 세척 용액으로서 사용하였다.

용리 용매: 100 μ L의 폼산을 100mL의 아세토나이트릴과 혼합하였다. 생성된 용액을 용리 용매로서 사용하였다.

분석 방법: 샘플을 AB 사이엑스 트리플 쿼드(Sciex Triple Quad) 장비(API-5000)에 커플링된 애질런트(Agilent) 1290 인피니티(Infinity) II HPLC 시스템을 사용함으로써 분석하였다. 애질런트 조르박스 이클립스 플러스(Agilent Zorbax Eclipse plus) C18 칼럼(50*2.1mm, 1.8 μ m)을 구매 모드로 사용하여 크로마토그래피 분리를 수행하였다. 이동상은 pH가 3.5인 10mM 암모늄 폼에이트(이동상 A) 및 100% 아세토나이트릴(이동상 B)로 이루어졌다. 칼럼 온도는 40°C였고, 유량은 0.35mL/분이었다. MS 장비를 양성 모드(ESI+)로 작동시켰다. 분석을 위해서, 2 μ L의 샘플을 LC-MS/MS 장비에 주입하였다. 오토 샘플러 온도는 7°C였다.

품질 제어(QC) 샘플을 표 7에 따라서 제조하였다:

표 7

텍스메데토미딘 농도(용액 A) (ng/mL)	용액 A의 부피(μ L)	블랭크 혈장(μ L)	총량 부피 (μ L)	최종 교정 농도 (pg/mL)	QC ID
1.114	2	48	50	44.571	LQC
371.424	2	48	50	14856.962	MQC
928.560	2	48	50	37142.406	HQC

[0261]

[0262] 샘플 제조

WCX SPE 96 웰 플레이트를 샘플 제조를 위해서 사용하였다. 50 μ L의 혈장 샘플을 추출을 위해서 사용하였다. 연구 샘플과 함께, 선형성의 1개 세트 및 품질 제어(QC)를 위한 2개 세트를 또한 가공하였다.

샘플 전처리: 50 μ L의 혈장에, 10 μ L의 톨부타마이드 작업 용액을 첨가하였다(톨부타마이드 250ng/mL). 혼합 후, 50 μ L의 완충 용액(10mM 암모늄 폼에이트 pH 3.5)을 첨가하였다. 내용물을 보텍스 혼합하고, 사전컨디셔닝된 SPE 플레이트에 적재하였다.

[0265] LC-MS/MS 분석

[0266] 음압 SPE 유닛에 카트리지를 넣은 후, 이것을 200 μl 의 100% 메탄올, 그 다음 200 μl 의 물을 통과시킴으로써 캔디셔닝시켰다. 이어서 전처리된 혈장 샘플을 사전컨디셔닝된 카트리지에 적재하였다.

[0267] 전처리된 혈장 샘플을 적재한 후, 카트리지를 100 μl 의 0.1% 암모니아 용액으로 세척하였다. 마지막으로, 결합된 분석물을 아세토나이트릴 중의 0.1% 폼산 50 μl 로 용리시켰다. 완전한 용리를 위해서 이러한 단계를 2회 반복하였다. 최종 용리 부피는 100 μl 였다. 100 μl 의 용리액에, 50 μl 의 10mM 암모늄 폼에이트(pH 3.5)를 첨가하고, 샘플을 보텍스 혼합하고, 96-웰 HPLC 샘플 플레이트(애질런트)로 옮기고, LC-MS/MS 분석에 적용하였다. LC-MS/MS 분석을 위해서, 2 μl 의 샘플을 주입하였다. 교정 표준품 및 QC를 연구 샘플에 대해서 수행한 것과 동일한 방식으로 가공하였다.

[0268] 다양한 시간 지점에서 다양한 래트 혈장 샘플 중의 덱스메데토미딘의 평균 혈장 농도를 어날리스트(Analyst) 1.6.2 소프트웨어를 사용하여 LC-MS/MS 방법에 의해서 결정하였고(표 8 및 도 4a 및 도 4b), 0.011 내지 53.061ng/ml의 범위의 교정 곡선을 블랭크 래트 혈장 매트릭스에서 생성하였다. 교정 곡선을 선형 회귀에 통해서 피팅하였다. QC 및 시험 샘플에서의 농도(pg/ml)를 교정 곡선을 기초로 어날리스트 소프트웨어로부터 수득하였다. 교정 곡선 및 QC에 대한 판정 기준은 다음과 같다: 1) 비영점 교정 표준품의 적어도 75%가 공정 농도로부터의 \pm 20% 편차 이내로 모든 역산 농도를 갖는 교정 곡선에 포함되어야 한다(정량분석의 하한 수준, LLQ(여기서 \pm 20% 편자는 허용 가능함) 제외). 2) 교정 곡선의 상관 계수(r)는 0.99 이상이어야 한다. 3) 적어도 2/3(6개 중 4개)의 QC 샘플은 \pm 20% 상대 오차 이내여야 한다(정확성).

[0269] 결과:

표 8

다양한 용량에서의 설하 또는 정맥내 덱스메데토미딘 염산염 투여 이후의 평균 래트 혈장 농도

설하 투여 군(I 내지 IV)	투여 후 다양한 시간 지점에서의 pg/mL 단위의 평균 농도						정맥내 투여 군(V 내지 VIII)	투여 후 다양한 시간 지점에서의 pg/mL 단위의 농도					
	0 분	5 분	15 분	30 분	60 분	120 분		0 분	5 분	15 분	30 분	60 분	120 분
I- Dex.HCl 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, SL	BLQ	48 \pm 30.4	51 \pm 29.1	87 \pm 89.7	17 \pm 0.7	BLQ	BLQ	70 \pm 7.2	46 \pm 14.2	35 \pm 4.9	19 \pm 3.5	BLQ	
II- Dex.HCl 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, SL	BLQ	51 \pm 44.7	47 \pm 22.4	43 \pm 13.5	13 \pm 2.8	19 \pm 7.07	VI- Dex.HC l 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.	BLQ	174 \pm 12.5	90 \pm 12.1	45 \pm 1.7	63 \pm 58.0	BLQ
III- Dex.HCl 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, SL	BLQ	84 \pm 37.7	27 \pm 7.1	31 \pm 5.5	37 \pm 16.3	36 \pm 6.36	VII- Dex.HC l 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.	BLQ	158 \pm 56.1	114 \pm 1.7	65 \pm 11.0	31 \pm 10.3	21 \pm 8.89
IV- Dex.HCl 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, SL	BLQ	71 \pm 52.0	42 \pm 13.0	160 \pm 117.9	96 \pm 21.5	93 \pm 53.95	VIII- Dex.HC l 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.	BLQ	471 \pm 24.9	266 \pm 31.6	139 \pm 18.0	84 \pm 17.4	34 \pm 9.61

BLQ: 검정의 정량분석의 하한 미만(LLQ: 0.05ng/ml)

SL: 설하; i.v.: 정맥내

평균 \pm SD로 표현된 데이터.

[0270]

[0271] 해석 및 결론

[0272] 덱스메데토미딘 염산염의 설하 투여 후, 혈장 농도에 대한 용량-관련 효과를 0.5 내지 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 범위의 용량에서 관찰하였다(도 4a, 표 8).

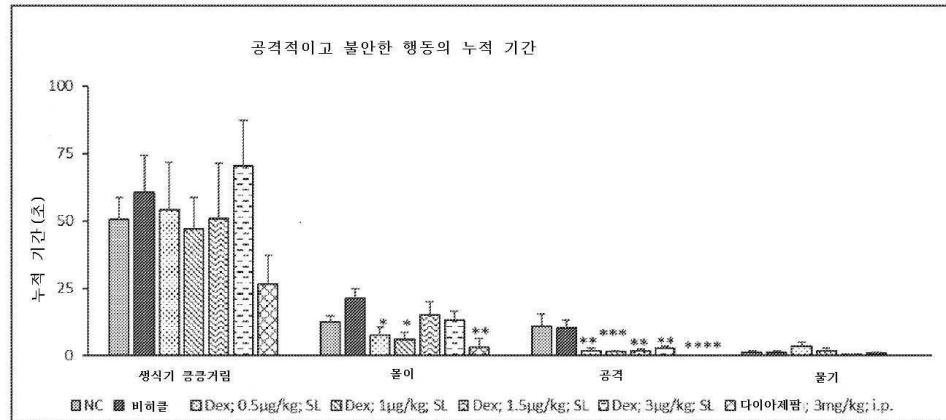
[0273] 덱스메데토미딘 염산염의 정맥내 투여 후, 혈장 농도에 대한 용량-의존적 효과를 0.5 내지 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 범위의 용량에서 관찰하였다(도 4b, 표 8).

[0274] 1 및 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량은, 중립적인 행동에 상당히 영향을 미치지 않으면서 불안 및 공격성의 다양한 지수를 효과적으로 감소시켰다. 15 내지 30분(효능 연구에서 관찰된 행동 반응의 시간에 상응하는 시간; 약물을 불안 행동 시험 15분 이전에 투여하였고, 동물을 15분 동안 관찰하였음) 사이에서의 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량의 투여(설하 및 정

맥내 경로를 통함) 이후의 혈장 농도는 43 ± 13.5 내지 90 ± 12.1 pg/ml의 범위이다(표 8). 유사하게, 15 내지 30분 사이에서의 1.5 µg/kg의 용량의 투여(설하 및 정맥내 경로를 통함) 이후의 혈장 농도는 27 ± 7.1 내지 114 ± 1.7 pg/ml의 범위이다(표 8).

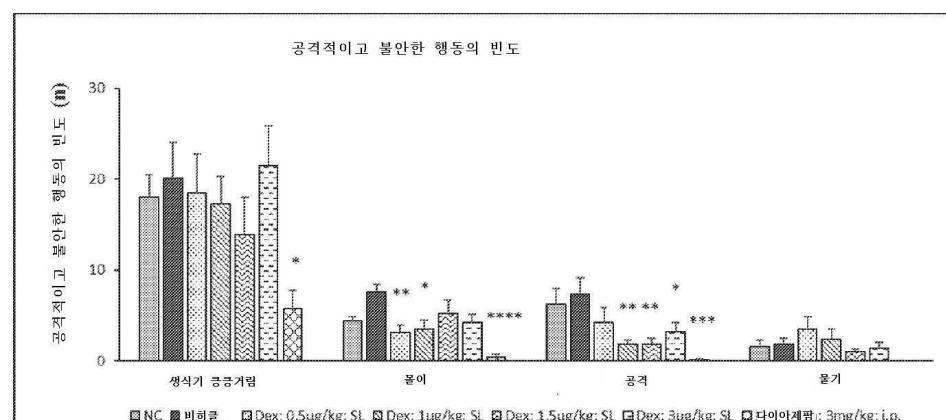
도면

도면 1a



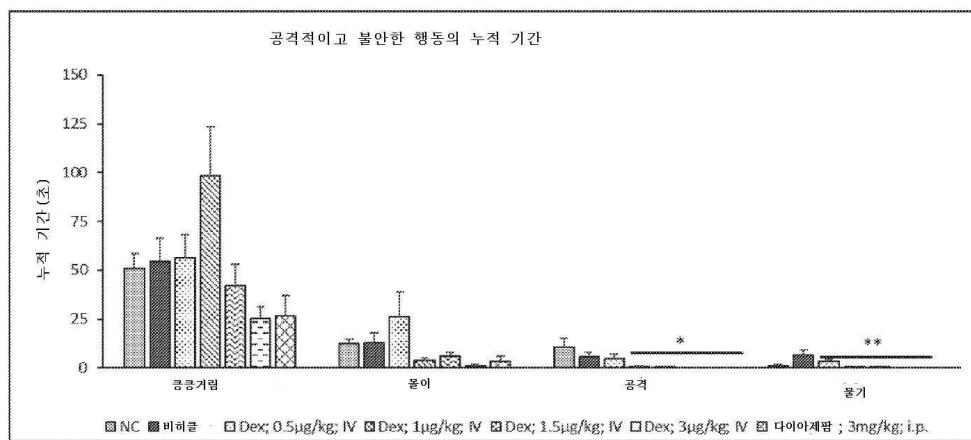
공격적이고 불안한 행동의 누적 기간
투여된 맥스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과
평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둘넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p
<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면 1b



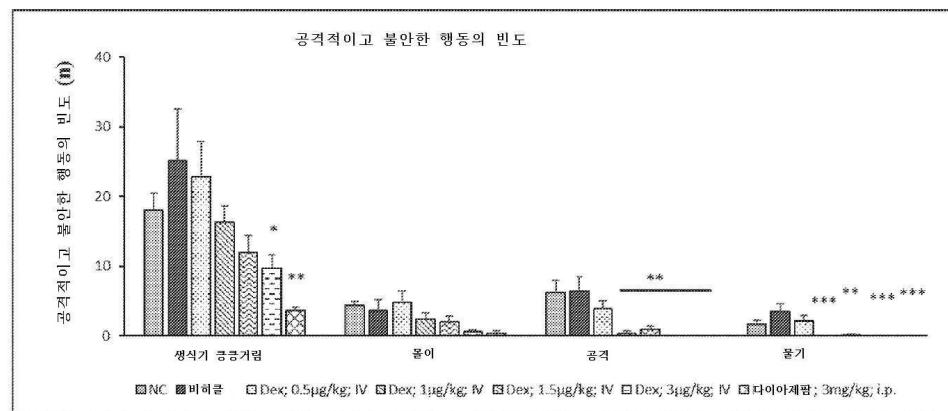
공격적이고 불안한 행동의 빈도
투여된 맥스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표
현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둘넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p
<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면1c



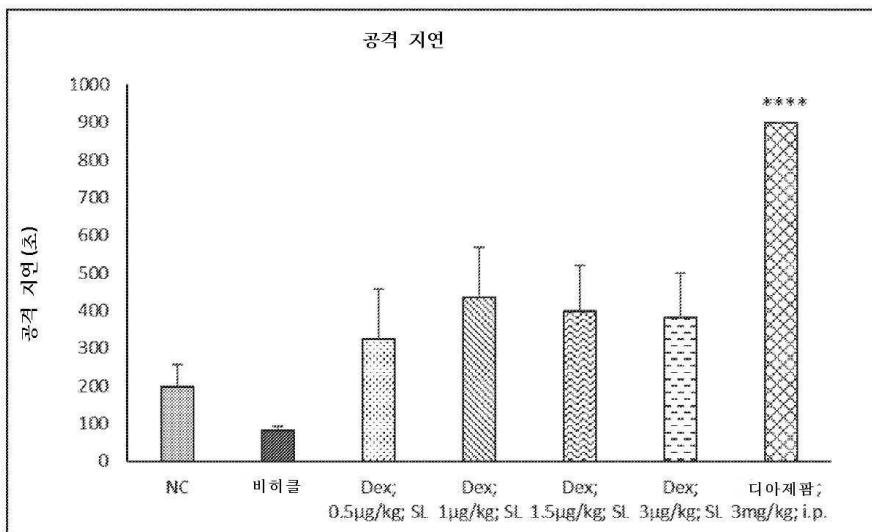
공격적인 행동 및 불안 행동의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 경맥내 투여된 덱스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둘넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05
p<0.01, *p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면1d



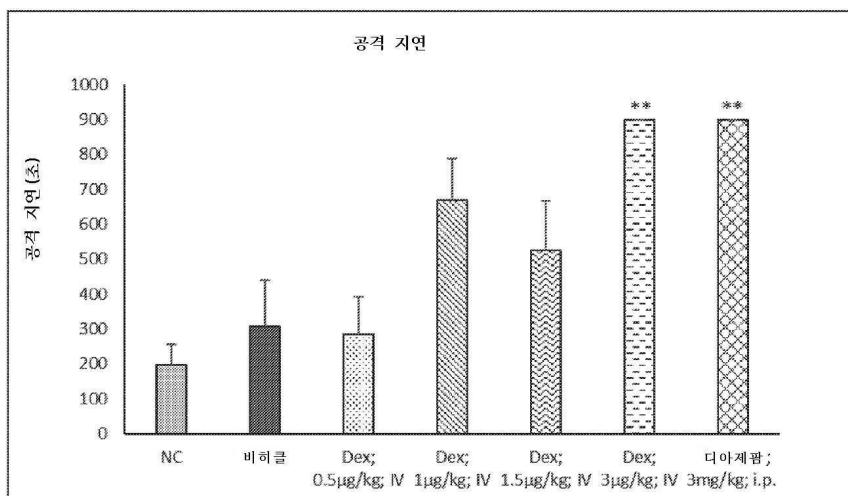
공격적인 행동 및 불안 행동의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 경맥내 투여된 덱스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과 평균. ± SEM로 표현된 데이터. 일측 ANOVA, 그 다음 둘넷 포스트-hoc 시험. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면2a



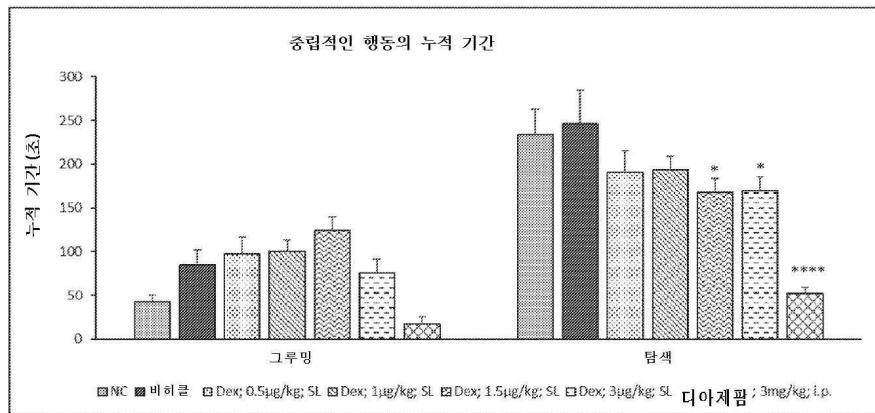
공격 지연에 대한 다양한 용량 (0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 데스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군 (비히클).

도면2b



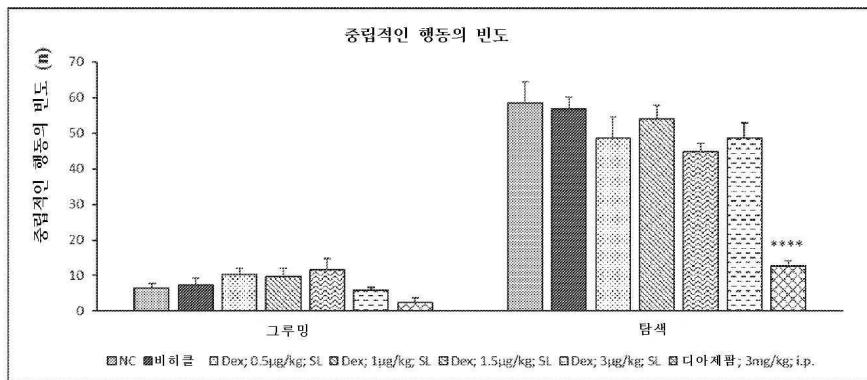
공격 지연에 대한 다양한 용량 (0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내 투여된 데스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둑넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군 (비히클).

도면3a



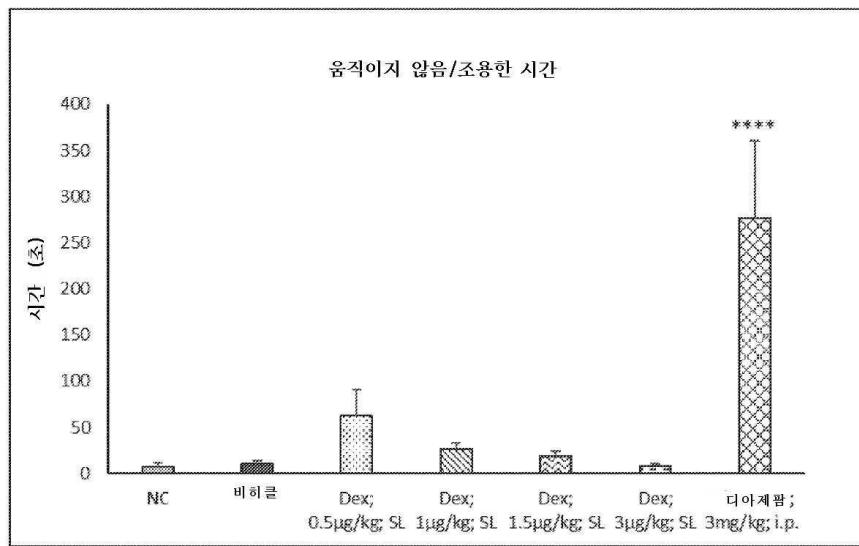
중립적인 행동, 예컨대, 그루밍 및 탐색의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 맥스페데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일족 ANOVA, 그 다음 뒈넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면3b



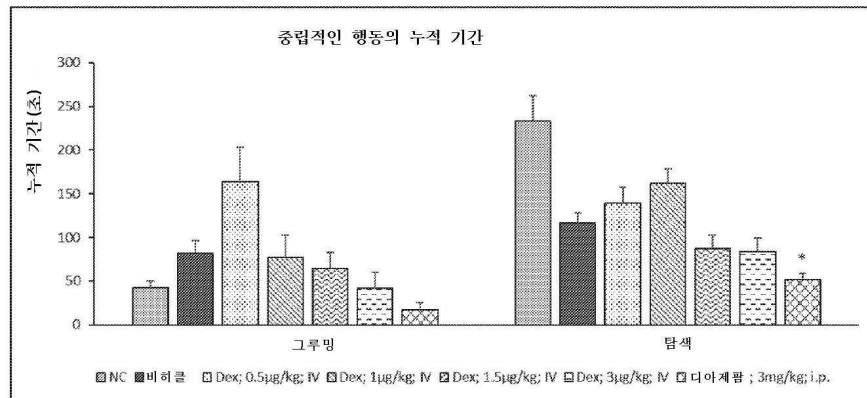
중립적인 행동, 예컨대, 그루밍 및 탐색의 빈도에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로 설하로 투여된 맥스페데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일족 ANOVA, 그 다음 뒈넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면3c



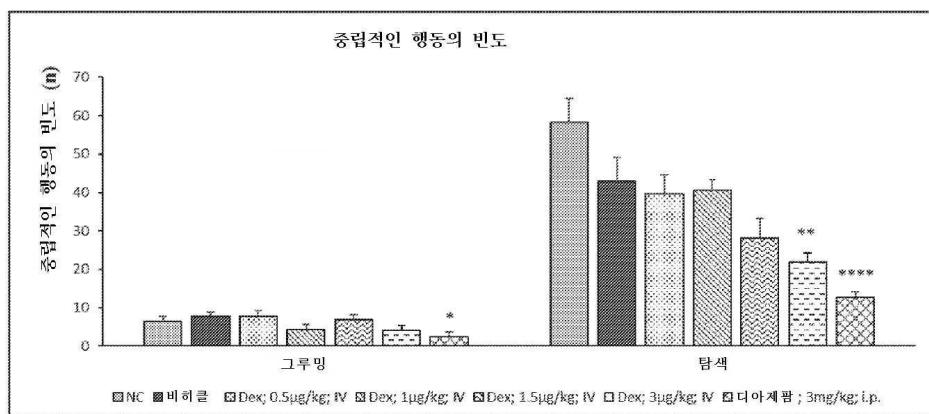
중립적인 행동, 예컨대, 움직이지 않음/조용한 시간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로
실하로 투여된 데스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평
균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 듀넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수
행하였다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면3d



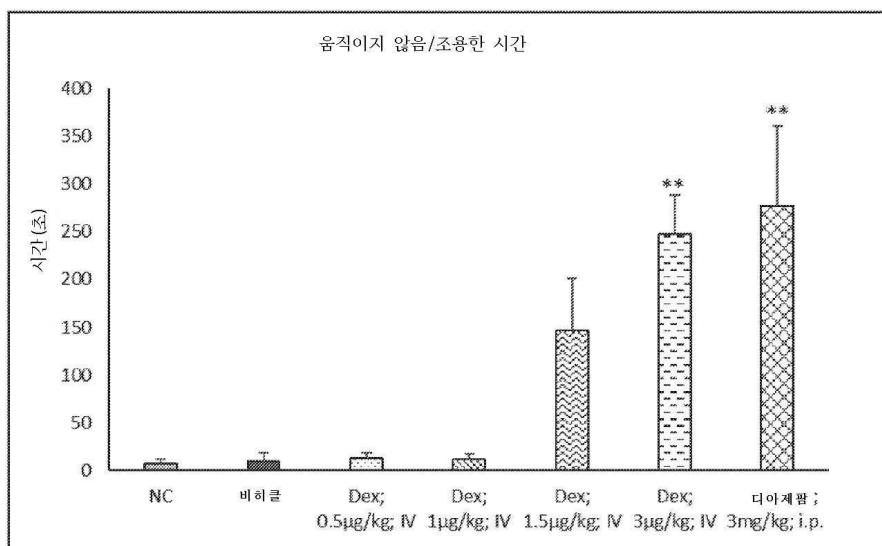
중립적인 행동, 예컨대, 그루밍, 및 탐색의 누적 기간에 대한 다양한 용량(0.5 내지 3 μ g/kg)으로
정맥내로 투여된 데스메데토미딘 염산염(Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균
 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 듀넷 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였
다. *p<0.05 **p<0.01, ***p<0.001 및 ****p<0.0001 대 비히클 대조군(비히클).

도면3e



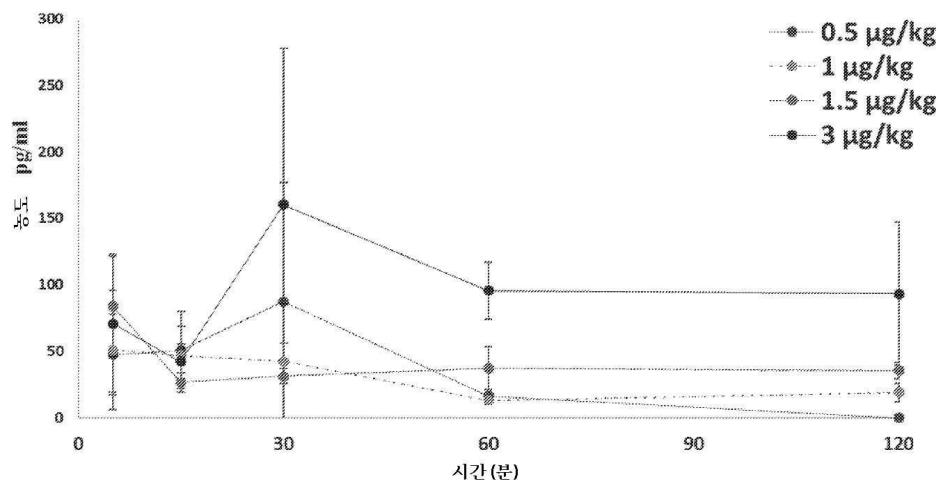
중립적인 행동, 예컨대, 그루밍 및 탐색의 빈도에 대한 다양한 용량 (0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내로 투여된 멕스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둘셋 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p < 0.05 **p < 0.01, ***p < 0.001 및 ****p < 0.0001 대 비히클 대조군 (비히클).

도면3f



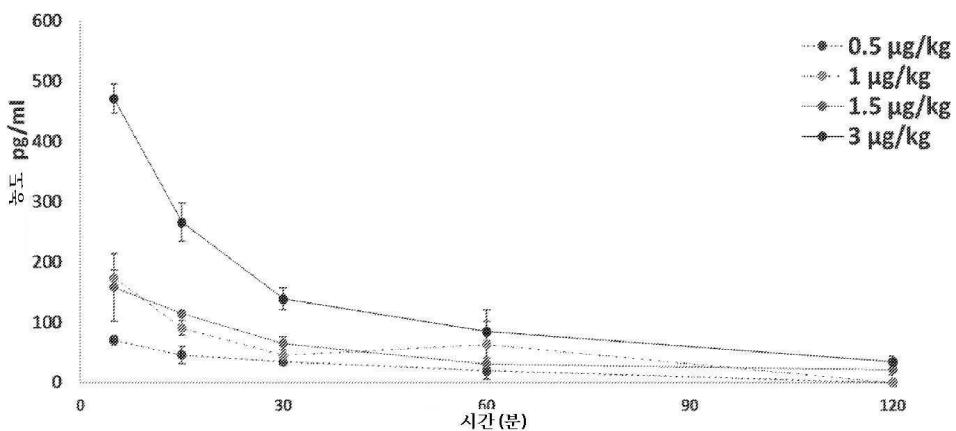
중립적인 행동, 예컨대, 움직이지 않음/조용한 시간에 대한 다양한 용량 (0.5 내지 3 μ g/kg)으로 정맥내로 투여된 멕스메데토미딘 염산염 (Dex)의 효과. 평균 \pm SEM로 표현된 데이터. 데이터를 평균 \pm SEM으로 표현한다. 통계학적 분석을 일측 ANOVA, 그 다음 둘셋 포스트-hoc 시험에 의해서 수행하였다. *p < 0.05 **p < 0.01, ***p < 0.001 및 ****p < 0.0001 대 비히클 대조군 (비히클).

도면4a



래트에서 설하 (SL) 맥스메데토미딘 염산염 투여 이후의 평균 혈장 농도. 평균 \pm SD로 표현된 데이터.

도면4b



래트에서 경맥내 (IV) 맥스메데토미딘 염산염 투여 이후의 평균 혈장 농도. 평균 \pm SD로 표현된 데이터.