



(21)申請案號：113107057

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 02 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/4174(2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/31美國62/441,164

2017/03/15美國62/471,393

2017/08/08美國62/542,323

(71)申請人：美商百歐克斯賽爾治療公司 (美國) BIOXCEL THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：南大巴朗 克里許南 NANDABALAN, KRISHNAN (US)；優卡 法蘭克 YOCCA,  
FRANK (US)；莎瑪 薩米爾 SHARMA, SAMEER (IN)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：4 共 73 頁

(54)名稱

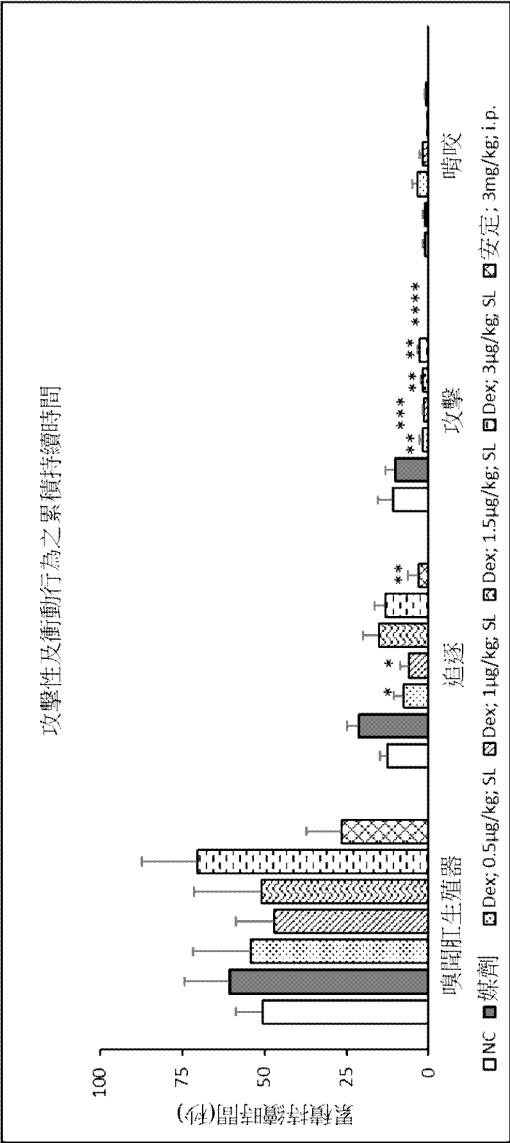
用於治療躁之舌下迪美得托咪汀(DEXMEDETOMIDINE)之用途

(57)摘要

本發明揭示一種治療個體之躁或躁病徵之方法，其包含舌下投與有效量之  $\alpha$ -2 腎上腺素促效劑，更尤其迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。該方法尤其適用於治療與神經退化性及/或神經精神疾病相關之躁。本發明亦揭示以有效地治療個體之躁或躁病徵，但不導致顯著鎮靜之劑量舌下投與  $\alpha$ -2 腎上腺素促效劑，更尤其迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

The present invention discloses a method of treating agitation or the signs of agitation in a subject comprising the sublingual administration of an effective amount of an alpha-2 adrenergic agonist, more particularly Dexmedetomidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The method is particularly suitable for the treatment of agitation associated with neurodegenerative and/or neuropsychiatric diseases. The present invention also discloses the sublingual administration of an alpha-2 adrenergic agonist, more particularly Dexmedetomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a dose that is effective to treat agitation or the signs of agitation in a subject, but does not cause significant sedation.

指定代表圖：



【圖1A】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於治療躁動之舌下迪美得托咪汀(DEXMEDETOMIDINE)之用途

### 【英文發明名稱】

USE OF SUBLINGUAL DEXMEDETOMIDINE FOR THE  
TREATMENT OF AGITATION

### 【中文】

本發明揭示一種治療個體之躁動或躁動病徵之方法，其包含舌下投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑，更尤其迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。該方法尤其適用於治療與神經退化性及/或神經精神疾病相關之躁動。本發明亦揭示以有效地治療個體之躁動或躁動病徵，但不導致顯著鎮靜之劑量舌下投與 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑，更尤其迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

### 【英文】

The present invention discloses a method of treating agitation or the signs of agitation in a subject comprising the sublingual administration of an effective amount of an alpha-2 adrenergic agonist, more particularly Dexmedetomidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The method is particularly suitable for the treatment of agitation associated with neurodegenerative and/or neuropsychiatric diseases. The present invention also discloses the sublingual administration of an alpha-2 adrenergic agonist, more particularly Dexmedetomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a dose

that is effective to treat agitation or the signs of agitation in a subject,  
but does not cause significant sedation.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於治療躁動之舌下迪美得托咪汀(DEXMEDETOMIDINE)之用途

### 【英文發明名稱】

USE OF SUBLINGUAL DEXMEDETOMIDINE FOR THE  
TREATMENT OF AGITATION

### 【技術領域】

本發明揭示一種治療個體之躁動或躁動病徵之方法，其包含舌下投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑，更尤其迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦揭示一種用於治療躁動或躁動病徵之舌下組合物，其包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑，以及其製備。

### 【先前技術】

躁動為可指一系列行為紊亂或障礙，包括攻擊、好戰及抑制解除之總括術語。躁動為若干不同臨床條件中可見之相對無關行為之非特異性群集，通常呈現波動病程。躁動可能由若干不同醫學病況及藥物相互作用或使人的思考能力惡化之任何情況產生。多重潛在病理生理異常由多巴胺激導性、血清素激導性、去甲腎上腺素及GABA能系統之調節失常介導。躁動之特徵在於非產生性、擴散及過度活動運動(靜坐不能)及認知，且伴有內部不適壓力。安全性關鍵為早期干預以預防躁動進展至攻擊性及暴力。

躁動可能與神經退化性病變相關。長期進行性神經退化性方法之重要表現中之一者臨床上已知為癡呆症。癡呆症包括阿茲海默氏病癡呆症(AD)、額顳葉型癡呆症(FTD)、血管性癡呆症、路易體疾病(Lewy body

disease ; LBD)及唐氏癡呆症(Down dementia)。成人癡呆症逐漸破壞人的記憶及學習、推理、判斷、溝通及進行每天活動之能力。在稍後階段中，患者可能經受人格及行為改變，諸如焦慮、猜疑、激躁及攻擊。

Sebastiaan Engelborghs等人在Neurochemistry International 2007年11月, 52(6): 1052-60中揭示在額顳葉型癡呆症中多巴胺激導性神經傳遞之提高的活性及改變的多巴胺激導性神經傳遞之血清素激導性調節分別與衝動及攻擊行為相關。Pia Jul等人在Journal of Alzheimer's disease 2015年9月, 49(3):783-95中揭示展現P301L-tau-相關性機能亢進之rTg4510小鼠，且此等小鼠中之激躁類表型可與晚期阿茲海默氏病(AD)及額顳葉型癡呆症(FTD)中觀測到之一些行為紊亂形成相關性。Nathan Hermann等人在Journal of Neuropsychiatry 2004年8月, 16(3): 261-276中揭示去甲腎上腺素系統內之活性之補償性提高可能造成阿茲海默氏病之激躁及攻擊性之行為及心理症狀。

激躁亦可能與諸如精神分裂症之神經精神病況、諸如躁鬱症(bipolar disorder)或躁狂(mania)之雙極病(bipolar illness)、抑鬱症、譫妄等相關，或激躁可能與酒精及藥物濫用停藥相關。由運動坐立不安及伴隨著精神壓力之狀態表示之急性激躁為包括精神分裂症及雙極性躁狂(bipolar mania)之一些精神病症中可能存在之嚴重醫學問題，且可快速地逐步發展至攻擊性行為。急性激躁藉由包括踱步、搓手、握拳、強制言語、叫喊及威脅人以及激躁遞增之病徵表徵。

迄今為止，不存在視為用於治療患有癡呆症或精神分裂症之患者之激躁之「照護標準」的單一藥物。一般而言，最常使用三類藥物，視激躁嚴重程度而定，即經口、肌肉內或靜脈內投與之第一代抗精神病劑、第二

代抗精神病劑及苯并二氮呋。在過去幾十年間已選擇單獨或組合之典型的抗精神病劑及苯并二氮呋之肌肉內注射治療躁。急性躁之目前較佳治療範例為使用與補充苯并二氮呋一起或不一起投與之非典型性抗精神病藥物。

更特定言之，通常給患有躁之患者處方 $\beta$ 阻斷劑，諸如普萘洛爾 (propranolol) 及品多洛爾 (Pindolol)；焦慮藥物，諸如丁螺環酮 (Buspirone)；苯并二氮呋，諸如勞拉西泮 (Lorazepam)；抗驚厥劑，諸如丙戊酸鹽及拉莫三嗪 (Lamotrigine)；抗精神病劑，諸如氟哌啶醇、氟哌啶、齊拉西酮 (Ziprasidone) 及其他高效能多巴胺阻斷劑；及非典型性抗精神病劑，諸如奧氮平 (Olanzapine)。然而，丁螺環酮、丙戊酸鹽、氟哌啶醇、氟哌啶及齊拉西酮具有潛在不良作用，且在管理癡呆症之慢性躁方面之最佳劑量及長期功效極其有限。勞拉西泮僅在醫學程序之前使用時對治療患者躁有效。洛沙平 (Loxapine) (抗精神病藥) 被FDA批准用於經由吸入治療衝動患者，但附有警告支氣管痙攣及提高的患有癡呆症相關精神病之老年患者之死亡率之黑匣子 (FDA標記，洛沙平或Adasuve®)。奧氮平、齊拉西酮或其與氟哌啶醇之組合亦與相關QT延長，且在醫院設置中應極謹慎地觀察錐體束副作用。與肌肉內奧氮平相關之不良跡象 (包括八個死亡事故) 之報導強調需要遵循嚴格的處方準則且避免同時使用其他CNS抑制劑。

用於治療行為緊急情況之專家共同準則引用發作速度作為挑選藥物及其投與途徑之最重要因素中之一者。然而，抗精神病藥物可在具有穩固抗精神病作用之前服用持續幾天至幾星期。然而，其一般在幾分鐘內對衝動患者具有鎮靜作用。舉例而言，苯并二氮呋或快效鎮靜劑快速地使重度

衝動患者平靜下來，但連續用此等藥物治療導致耐藥性。

因此，由於與目前使用之藥物、其投與途徑(靜脈內/肌肉內)及投與此等藥物之醫院設置相關的隨之而來的需要之顯著副作用之可能性，治療患有神經精神病況(諸如精神分裂症或雙極性躁狂)及神經退化性疾病之患者之激躁仍受限制。在理想情形下，精神分裂症或癡呆症患者之抗激躁藥物應快速起效鎮定，而非鎮靜，具有良好耐受性且易於以高安全性裕度投與。

$\alpha$ -2腎上腺素促效劑在治療學上已用於多種病況，包括高血壓、充血性心臟衰竭、心絞痛、痙攣、青光眼、腹瀉且用於抑制鴉片停藥症狀。 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之實例包括氯壓定(Clonidine)、胍法新(Guanfacine)、胍那苳(Guanabenz)、胍諾沙苳(Guanoxabenz)、胍乙啶(Guanethidine)、甲 苯 噻 嗪 (Xylazine)、替 紮 尼 定 (Tizanidine)、美 托 定 咪 啉 (Medetomidine)、迪 美 得 托 咪 汀 (Dexmedetomidine)、甲 基 多 巴 (Methyldopa)、甲 基 去 甲 腎 上 腺 素 (Methylnorepinephrine)、法 多 咪 定 (Fadolmidine)、吲 哌 可 樂 定 (Iodoclonidine)、阿 拉 可 樂 定 (Apraclonidine)、地 托 咪 定 (Detomidine)、洛 菲 西 汀 (Lofexidine)、三 亞 蟻 (Amitraz)、米 伐 西 醇 (Mivazerol)、阿 澤 克 索 (Azepeol)、他 利 克 索 (Talipexol)、利 美 尼 定 (Rilmenidine)、萘 唑 啉 (Naphazoline)、羟 甲 唑 啉 (Oxymetazoline)、賽 洛 唑 啉 (Xylometazoline)、四 氫 唑 啉 (Tetrahydrozoline)、曲 馬 唑 啉 (Tramazoline)、他 利 克 索 (Talipexole)、羅 米 非 定 (Romifidine)、環 己 丙 甲 胺 (propylhexedrine)、去 甲 苯 福 林 (Norfenefrine)、章 魚 胺 (Octopamine)、莫 索 尼 定 (Moxonidine)、利 達 脘 (Lidamidine)、托 洛 尼 定 (Tolonidine)、UK14304、DJ-7141、ST-91、

RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羥基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮。本發明之發明人已出乎意料地發現，舌下投與 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽為激躁治療之尤其有效且安全的干預。

(S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑(迪美得托咪汀)為可商購的，其用作在集中護理設置中在治療期間用於首先插管且機械換氣之患者之鎮靜及在手術及其他程序之前及/或期間用於非插管患者的可注射調配物。

據報導，迪美得托咪汀在手術程序及重症監護病房(ICU)設置期間靜脈內或頰內投與時具有抗激躁作用。舉例而言，Ibacache等人在 *Anesthesia & Analgesia* 2004年1月;98(1):60-3中揭示在兒童之七氟烷麻醉之後投與靜脈內單劑量迪美得托咪汀以減輕激躁。其他靜脈內投與由 Jeanne Boyer等人在 *Nursing Critical care* 2010年1月, 5(1):30-34中、Yahya Shehabi等人在 *Anesthetic Intensive Care* 2010年1月中, 38(1):82-90 及 Joseph D. Tobias 在 *Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutic*,2010年1月至3月, 15(1): 43-48中報導。NCT 02720705(來自 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)之臨床試驗標識號)揭示投與穿頰迪美得托咪汀用於預防重症監護病房設置下經七氟烷處理之學前兒童中出現激躁。

舌下使用迪美得托咪汀揭示於 WO 2016/061413 中。然而，WO 2016/061413之焦點為以適於治療睡眠失調及誘導顯著鎮靜之劑量舌下投與迪美得托咪汀。現已出人意料地發現，舌下投與之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可有效地治療激躁，包括與神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆症及阿茲海默氏病/癡呆症中之日落症候群)相關

的激躁；與神經精神病況(例如躁鬱症、精神分裂症、雙極性躁狂、譫妄及抑鬱症)相關的激躁；與酒精及藥物濫用停藥相關的激躁或與諸如OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)之其他病況相關的激躁。可選擇舌下投與劑量以有效地治療激躁，但又不足以造成顯著鎮靜。

### 【發明內容】

本發明提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其包含向個體舌下投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中該激躁與神經退化性疾病類癡呆症、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆症或巴金森氏症相關或與神經精神病況類精神分裂症、躁鬱症、雙極性躁狂、譫妄或抑鬱症相關或與OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)相關或與酒精及藥物濫用停藥相關。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

在一較佳態樣中，本發明提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之另一態樣提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其中該激躁與神經退化性疾病相關，該方法包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之又一目標提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其中該激躁與癡呆症、阿茲海默氏病、額顳葉型癡呆症、巴金森氏症或其他神經退化性疾病相關，該方法包含向個體舌下投與有效量之迪

美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之另一目標提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其中該激躁與精神分裂症、躁鬱症、雙極性躁狂、譫妄、抑鬱症或其他相關神經精神病況相關，其包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之另一目標提供一種在有需要之個體中治療、預防或減輕激躁病徵之方法，其中該激躁與阿茲海默氏病/癡呆症中之日落症候群相關，該方法包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之又一目標提供一種在有需要之個體中治療激躁或與激躁相關之病徵之方法，其中該激躁與OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)相關，該方法包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之又一目標提供一種在有需要之個體中治療激躁或與激躁相關之病徵之方法，其中該激躁與酒精及藥物濫用停藥相關，該方法包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

本發明之另一態樣提供在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與神經退化性疾病相關，且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥可接受之載

劑及/或賦形劑。

本發明之另一態樣提供在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與精神分裂症、躁鬱症、雙極性躁狂、譫妄、抑鬱症或其他相關神經精神病況相關，且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

本發明之額外態樣提供在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與阿茲海默氏病/癡呆症中之日落症候群相關，且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

本發明之又一態樣提供在有需要之個體中治療激躁或與激躁相關之病徵之舌下組合物，其中該激躁與OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)相關，且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

本發明之又一態樣提供在有需要之個體中治療激躁或與激躁相關之病徵之舌下組合物，其中該激躁與酒精及藥物濫用停藥相關，且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

本發明之另一目標提供包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑之舌下組合物，其中該舌下組合物選自由以下各者組成之群：膜、薄片、貼片、口含錠、凝膠、噴霧、錠劑、液滴或其類似者。

本發明之另一目標提供一種以不造成顯著鎮靜之劑量向個體之口腔黏膜舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以治療激躁或激躁病徵之方法。

在本發明之一特定態樣中，舌下投與劑量可適宜地在約3微克至約100微克之間的範圍內，適合的劑量之實例包括：約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克。劑量可一天投與一或多次。

#### 【圖式簡單說明】

圖1A。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對攻擊性及衝動行為之累積持續時間之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。單向ANOVA之後為鄧尼特事後測試(Dunnett's post-hoc test)。  
\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$ 、\*\*\* $p<0.001$ 及\*\*\*\* $p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖1B。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對攻擊性及衝動行為之頻率之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。單向ANOVA之後為鄧尼特事後測試。  
\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$ 、\*\*\* $p<0.001$ 及\*\*\*\* $p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖1C。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽

(Dex)對攻擊性及衝動行為之累積持續時間之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。單向ANOVA之後為鄧尼特事後測試。 $**p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖1D。不同劑量(0.5-3  $\mu$ g/kg)之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對攻擊性及衝動行為之頻率之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。單向ANOVA之後為鄧尼特事後測試。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖2A。不同劑量(0.5-3  $\mu$ g/kg)之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對發作延遲之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖2B。不同劑量(0.5-3  $\mu$ g/kg)之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對發作延遲之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3A。不同劑量(0.5-3  $\mu$ g/kg)之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如理毛及探索之中性行為之累積持續時間之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3B。不同劑量(0.5-3  $\mu$ g/kg)之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如理毛及探索之中性行為之頻率之作用。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。資料表示為平均值 $\pm$ SEM。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼

特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3C。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如不能動/靜默時間之中性行為之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3D。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如理毛及探索之中性行為之累積持續時間之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3E。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如理毛及探索之中性行為之頻率之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖3F。不同劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對諸如不能動/靜默時間之中性行為之作用。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。資料表示為平均值 $\pm\text{SEM}$ 。統計分析藉由單向ANOVA，繼而鄧尼特事後測試進行。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 及 $****p<0.0001$ 與媒劑對照(媒劑)。

圖4A：在大鼠中投與舌下(SL)迪美得托咪汀鹽酸鹽之後的平均血漿

濃度。資料表示為平均值 $\pm$ SD

圖4B：在大鼠中投與靜脈內(IV)迪美得托咪汀鹽酸鹽之後的平均血漿濃度。資料表示為平均值 $\pm$ SD

### 【實施方式】

### 相關申請案之交叉參考

本申請案主張2016年12月31日申請之美國臨時申請案第62/441,164號、2017年3月15日申請之美國臨時申請案第62/471,393號及2017年8月8日申請之美國臨時申請案第62/542,323號之優先權，其揭示內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

### I. 縮寫：

在整個本說明書中使用以下縮寫：

AD：阿茲海默氏病

AUC：曲線下面積

BZD：苯并二氮呋

CNS：中樞神經系統

CT/CAT掃描：計算機斷層攝影掃描

C<sub>最大</sub>：藥物在特定隔室中實現之最大(或峰值)血清濃度

EPS：錐體束外副作用

FD&C：聯邦食品、藥物及化妝品

FTD：額顳葉型癡呆症

GABA： $\gamma$ -胺基丁酸

5-HT：5-羥基色胺

ICU：重症監護病房

IPD：住院部

MRI：磁共振成像

Mg：毫克

NE：去甲腎上腺素

OPD：門診部

PTSD：創傷後應激障礙

RSS：藍榭鎮靜評分(Ramsay sedation score)

RIT：大鼠入侵者測試

SLOS：史密斯-萊利奧匹茲症候群(Smith-Lemli Opitz syndrome)

$T_{\text{最大}}$ ：觀測到 $C_{\text{最大}}$ 的時間。

## II. 定義

應理解，本文所使用之術語出於僅描述實施例的目的且不意欲為限制性的。如在本說明書中所用，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數指示物。因此，舉例而言，提及「溶劑」包括一或多種此類溶劑及其類似者。

除非另作定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與由一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文所描述之材料及方法類似或等效的其他方法及材料可用於實踐本發明中，但本文描述較佳材料及方法。

如本文所使用之術語「治療(treating及treatment)」係指治癒療法、防治性療法及/或預防性療法且可互換使用。

如本文所使用，除非另外指明，否則術語「醫藥組合物」、「組合物」、「調配物」及「本發明之組合物」可互換使用。除非另外說明，否

則術語意欲涵蓋且不限於含有原料藥(亦即，迪美得托咪汀)之醫藥組合物。組合物亦可含有一或多種「賦形劑」，其為不含藥理學活性或對診斷、治癒、減輕、治療或預防疾病或影響人體之結構或任何功能無其他直接作用之「非活性成分」或「化合物」。

如本文所使用，術語「有效量」可與「治療學上有效劑量」或「治療有效量」互換且係指足以產生所需作用之量。有效量足以使得個體之臨床上顯著之病況得到改善。

如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指已知無毒且醫藥文獻中常用的鹽。用於形成此類鹽之典型的無機酸包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、連二磷酸及其類似者。亦可使用衍生自有機酸，諸如脂族單及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羧烷酸及羧基鏈烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸之鹽。較佳鹽為氫氯酸鹽。

如本文所使用，術語「個體」較佳地係指人類患者。在一些實施例中，個體可為任何動物，包括非人類哺乳動物，諸如小鼠、大鼠；其他嚙齒動物，兔、狗、貓、豬、牛、羊、馬或靈長類動物。

如本文所使用，術語「激躁」意謂可能歸因於諸如前額葉之特定大腦區域之功能障礙或歸因於諸如多巴胺及去甲腎上腺素之神經傳遞素系統之功能障礙發生之易怒、情感爆發、思維能力受損或過度運動及語言活動。在本發明中，激躁亦包括創傷後壓力症中之攻擊性及過度覺醒。激躁可為急性或慢性的。

術語「激躁病徵」包括過度運動活動(實例包括：踱步、搖動、打手勢、指手指、坐立不安、進行重複怪癖)、語言攻擊(例如叫喊、高聲說話、使用髒話、尖叫、大喊、威脅其他人)、物理攻擊(例如抓握、推搡、

推動、手握成拳頭、抵抗、襲擊他人、提東西或人、抓撓、咬人、扔東西、自殘、摔門、撕東西及破壞特性)。

術語「急性激躁」意謂快速發生之激躁且發作時為嚴重且急劇的。急性激躁可能與例如神經退化性疾病及神經精神病況相關，但其可能尤其存在於神經精神病況中。若其保持未經處理，則急性激躁可能導致慢性激躁。

術語「慢性激躁」意謂在較長時間段內發展出的激躁，且與急性激躁相比不太嚴重。慢性激躁可能與例如神經退化性疾病及神經精神病況相關，但其可能尤其存在於神經退化性疾病中。

術語「神經退化性疾病」包括(但不限於)阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(或皮克氏病)、癡呆症、路易體癡呆、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病、多發性系統萎縮症、進行性核上麻痹或其他相關神經退化性疾病。

術語「神經精神病況」包括(但不限於)精神分裂症、雙極病(躁鬱症、雙極性躁狂)、抑鬱症、譫妄或其他相關神經精神病況。

「日落症候群」為一般患有形式癡呆症之患者之混亂及坐立不安提高之傍晚晝夜節律症候群。其似乎在阿茲海默癡呆症之中期期間更常發生。隨著患者之癡呆症進展，其似乎消退。約20-45%之阿茲海默症類型患者將經受某種日落症混亂。混亂及激躁在傍晚及晚間或隨著太陽落下而惡化。

術語「圍手術期激躁」意謂在與神經退化性疾病或神經精神病況無關之任何手術程序或ICU激躁之前、期間或之後的激躁。

術語「舌下」字面上意謂「在舌頭下」且係指一種經由口腔以使得

物質經由舌頭下之血管而非經由消化道快速吸收的方式投與物質之方法。舌下吸收通過高度血管化舌下黏膜發生，其允許物質直接進入血液循環，由此提供與胃腸影響無關之直接全身性投與且避免非所需首過肝臟代謝。因此，調配物中之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之總量可減少，由此降低有害副作用之可能性且為製造商提供成本益處。

如本文所使用，「鎮靜」意謂意識降低，其中患者或個體保留獨立地且連續地維持敞開的氣道及普通呼吸模式及適當地且合理地對物理刺激及語言命令作出反應之能力。如本文所使用，「不造成顯著鎮靜」意謂患者經受藍榭鎮靜刻度上不超過等級3之鎮靜等別。等級3意謂鎮靜但可對命令作出反應。

### III. 方法

本發明提供一種治療個體之激躁或激躁病徵之方法，其包含向個體舌下投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定態樣中，遏制激躁，而不同樣造成顯著鎮靜。

在一個實施例中， $\alpha$ -2腎上腺素促效劑包括(但不限於)氯壓定、胍法新、胍那苳、胍諾沙苳、胍乙啶、甲苯噻嗪、替紮尼定、美托定咪啶、迪美得托咪汀、甲基多巴、甲基去甲腎上腺素、法多咪定、吲哚可樂定、阿拉可樂定、地托咪定、洛菲西汀、三亞蟎、米伐西醇、阿澤克索、他利克索、利美尼定、蔡唑啉、羥甲唑啉、賽洛唑啉、四氫唑啉、曲馬唑啉、他利克索、羅米非定、環己丙甲胺、去甲苯福林、章魚胺、莫索尼定、利達脘、托洛尼定、UK14304、DJ-7141、ST-91、RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羥基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮或其醫藥學上可接受之

鹽。

在一個優選實施例中，本發明提供一種治療個體之激躁或激躁病徵之方法，其包含向個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在一個特定態樣中，抑制激躁而不亦造成顯著鎮靜。

使用相對低劑量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽，經由舌下途徑可有效地治療激躁。因此，除了提供激躁緩解而不造成顯著鎮靜之外，該治療亦有效而減少或無副作用(例如心臟或呼吸副作用)。

在另一實施例中，本發明涉及一種治療個體之激躁或激躁病徵之方法，其包含向個體舌下投與迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以提供快速作用釋放，而迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之大量部分不傳送至患者之肝臟中。

在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之方法，其包含經由舌下組合物向個體投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽，其中舌下組合物選自膜、薄片、貼片、口含錠、凝膠、噴霧、錠劑及液滴。

在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之方法，其包含經由舌下組合物向個體投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑，其中舌下組合物為舌下膜。在一個特定態樣中，激躁與神經退化性疾病或神經精神病況相關。在另一特定態樣中，治療有效而不造成顯著鎮靜。

在另一實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之方法，其包含經由舌下組合物向該個體投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形

劑，其中該舌下組合物為舌下膜。在一個特定態樣中，激躁與神經退化性疾病或神經精神病況相關。在另一特定態樣中，治療有效而不造成顯著鎮靜。

在又一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其包含以不造成顯著鎮靜之劑量向該個體投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽。適合的 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑包括(但不限於)氯壓定、胍法新、胍那苳、胍諾沙苳、胍乙啶、甲苯噻嗪、替紮尼定、美托定咪啶、迪美得托咪汀、甲基多巴、甲基去甲腎上腺素、法多咪定、吲哚可樂定、阿拉可樂定、地托咪定、洛菲西汀、三亞蟊、米伐西醇、阿澤克索、他利克索、利美尼定、蔡唑啉、羥甲唑啉、賽洛唑啉、四氫唑啉、曲馬唑啉、他利克索、羅米非定、環己丙甲胺、去甲苯福林、章魚胺、莫索尼定、利達脛、托洛尼定、UK14304、DJ-7141、ST-91、RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羥基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之一特定態樣中，組合物中使用之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之劑量為約3微克至約100微克。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其包含以不造成顯著鎮靜之劑量向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之一特定態樣中，舌下組合物中使用之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約3微克至約100微克。適合的劑量之實例包括：約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微

克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克。劑量可一天投與一或多次。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療躁或躁病徵之方法，其包含以約0.05微克/kg重量個體至約1.5微克/kg重量個體之劑量向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。適合的劑量之實例包括：約0.1微克/kg至約1微克/kg，約0.1微克/kg至約0.5微克/kg，約0.1微克/kg至約0.4微克/kg，約0.1微克/kg至約0.3微克/kg，約0.1微克/kg至約0.2微克/kg，約0.07微克/kg，約0.05微克/kg，約0.1微克/kg，約0.2微克/kg，約0.3微克/kg，約0.4微克/kg，約0.5微克/kg，約0.6微克/kg，約0.7微克/kg，約0.8微克/kg，約0.9微克/kg，約1.0微克/kg，約1.1微克/kg，約1.2微克/kg，約1.3微克/kg，約1.4微克/kg，約1.5微克/kg。劑量可一天投與一或多次。

在又一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療與神經退化性疾病相關之躁或躁病徵之方法，其包含以不造成顯著鎮靜之劑量向該個體投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽。適合的 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑包括(但不限於)氯壓定、胍法新、胍那苳、胍諾沙苳、胍乙啶、甲苯噻嗪、替紮尼定、美托定咪啶、迪美得托咪汀、甲基多巴、甲基去甲腎上腺素、法多咪定、吲哚可樂定、阿拉可樂定、地托咪定、洛菲西汀、三亞蟎、米伐西醇、阿澤克索、他利克索、利美尼定、萘

唑啉、羥甲唑啉、賽洛唑啉、四氫唑啉、曲馬唑啉、他利克索、羅米非定、環己丙甲胺、去甲苯福林、章魚胺、莫索尼定、利達脘、托洛尼定、UK14304、DJ-7141、ST-91、RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羥基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮或其醫藥學上可接受之鹽。組合物中使用之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之劑量適宜地為約3微克至約100微克。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療與神經退化性疾病相關之激躁或激躁病徵之方法，其包含以不造成非所需(例如顯著)鎮靜之劑量向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。所使用之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之劑量可適宜地為約3微克至約100微克，例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克，約5微克，約6微克，約7微克，約8微克，約9微克，約10微克，約12微克，約14微克，約16微克，約18微克。劑量可一天投與一或多次。

在又一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療與神經精神病況相關之激躁或激躁病徵之方法，其包含以不造成顯著鎮靜之劑量向該個體投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽。適合的 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑包括(但不限於)氯壓定、胍法新、胍那苳、胍諾沙苳、胍乙啶、甲苯噻嗪、替紮尼定、美托定咪啶、迪美得托咪汀、甲基多

巴、甲基去甲腎上腺素、法多咪定、吲哚可樂定、阿拉可樂定、地托咪定、洛菲西汀、三亞蟎、米伐西醇、阿澤克索、他利克索、利美尼定、蔡唑啉、羥甲唑啉、賽洛唑啉、四氫唑啉、曲馬唑啉、他利克索、羅米非定、環己丙甲胺、去甲苯福林、章魚胺、莫索尼定、利達脛、托洛尼定、UK14304、DJ-7141、ST-91、RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羥基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮或其醫藥學上可接受之鹽。組合物中使用之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之劑量適宜地為約3微克至約100微克。

在另一實施例中，本發明提供一種在有需要之個體中治療與神經精神病況相關之激躁或激躁病徵之方法，其包含以不造成顯著鎮靜之劑量向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。舌下組合物中使用之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之劑量可適宜地為約3微克至約100微克，例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克，約5微克，約6微克，約7微克，約8微克，約9微克，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克。劑量可一天投與一或多次。

根據藍樹鎮靜評分(RSS)系統，當根據本發明之方法治療個體時，可接受之鎮靜等級較佳處於或低於等級3。因此，本發明之一特定實施例提

供一種有需要之個體治療人類之激躁或激躁病徵之方法，其包含以約3微克至約100微克範圍內之劑量向該個體舌下投與迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽，由此獲得處於或低於等級3 (例如等級2或等級3)之RSS。

#### IV. 醫藥組合物

本發明亦提供包含有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽，較佳地迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下醫藥組合物。

本發明之舌下醫藥組合物亦可包含醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。適合的醫藥學上可接受之載劑包括水、氯化鈉、黏合劑、滲透增強劑、稀釋劑、潤滑劑、調味劑、著色劑等。

可單獨或與一或多種其他適合的活性成分組合向個體投與本發明之舌下醫藥組合物。

在一個實施例中，本發明提供一種包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下醫藥組合物，其用於治療個體之激躁，例如與神經退化性疾病、阿茲海默氏病或癡呆症中之日落症候群相關之激躁。在一特定態樣中，舌下醫藥組合物有效地治療個體之激躁，而不造成顯著鎮靜。

在另一實施例中，本發明提供一種包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下醫藥組合物，其用於治療與精神分裂症、躁鬱症、雙極性躁狂、其他雙極病、抑鬱症、譫妄或其他相關神經精神病況相關之個體之激躁。在一特定態樣中，舌下醫藥組合物有效地治療個體之激躁，而不造成顯著鎮靜。

本發明之舌下醫藥組合物可為例如膜、薄片、貼片、口含錠、凝膠、噴霧、錠劑、液滴或其類似者。

在本發明之一個實施例中，舌下醫藥組合物呈錠劑或填充散劑形式。

在本發明之另一實施例中，舌下醫藥組合物呈貼片或膜(例如薄膜)形式。貼片可具有黏著品質以預防貼片移動或吞咽。貼片在意外吞咽之情況下可為可攝取的或允許其容易處置，或貼片可在指定時間之後自舌頭下移除。

在本發明之又一實施例中，舌下醫藥組合物呈膏劑、凝膠或軟膏形式。可調節膏劑、凝膠或軟膏之黏度以允許滯留在舌頭下。

在本發明之又一實施例中，舌下醫藥組合物在液體中(例如呈溶液、懸浮液或乳液形式)，且可例如呈現為噴霧或液滴。溶液包括活性成分以及稀釋劑，諸如水、標準生理鹽水、氯化鈉溶液或任何其他適合的溶劑，諸如丙二醇、甘油、乙醇等。溶液之稀釋劑可尤其為生理學生理鹽水溶液或水。溶液之投與量可適宜地為約0.01 ml至約1 ml (例如約0.025-0.5 ml)。

本發明之非固體組合物可適宜地藉由將組合物噴塗、滴淌、塗刷或噴射在舌頭下投與。

在本發明之一特定實施例中，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以液體形式，例如添加香味或不添加香味之生理學生理鹽水溶液形式舌下投與。液體組合物可適宜地在舌頭下以液滴或噴霧形式投與。

迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可適宜地表示總體組合物之約0.001%至約99.99%，例如約0.01%至約90%，更尤其約0.01%至約30%。

當組合物為液體或凝膠時，施加第一單位劑量且保持在舌頭下適當

的位置持續預定時間，例如至少約30秒，或更尤其約60秒或更久。可隨後施加第二單位劑量且保持在適當的位置持續類似時間量。出人意料地，此程序明顯地提高本發明之組合物在治療激躁或激躁病徵方面之作用。

在另一實施例中，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下組合物為硬性錠劑或壓縮散劑錠劑。錠劑可適宜地經設計以在約30至120秒內溶解在舌頭下，如以引用之方式併入本文中之Khankari等人之美國專利第6,221,392號中所揭示。在一特定實施例中，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下組合物為具有器官感覺上舒適的口腔感覺之低粗砂組分之硬性錠劑。錠劑(或其含有活性成分之粒子，其可壓縮形成錠劑)亦可包含保護性外塗層，例如形成微米粒子、基質型微米粒子及微膠囊中習知地使用之任何聚合物。

在另一實施例中，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下組合物為硬性壓縮快速可溶性錠劑。錠劑適宜地在基質內包括活性成分。基質可由例如至少一種填充劑及潤滑劑構成。填充劑包括例如乳糖或甘露糖醇，且適合的潤滑劑包括硬脂酸鎂、二氧化矽及滑石。基質亦可包括以下各者中之一或多者：黏合劑(例如聚維酮、糖或羧甲基纖維素)、崩解劑(例如交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮或羥基乙酸澱粉鈉)、甜味劑(例如蔗糖素)及其類似者。錠劑可適宜地具有約2%或小於2%之脆度及約15至約50牛頓之硬度。

本發明之另一態樣提供一種製得已封裝舌下錠劑之方法。該方法包括以下步驟：(a)形成包含迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽及包括至少一種非直接壓縮填充劑及潤滑劑之基質的混合物；(b)壓縮混合物以形成多個包括分佈於舌下可溶解的基質中之活性成分之硬性壓縮快速可崩

解粒子(例如珠粒)；及(c)在包裝之前將產物儲存於塊體中。在另一實施例中，劑型隨後封裝於封裝之內腔中以使得每個封裝存在超過一種。直接壓縮為形成劑型之較佳方法。在此亦提供可打開且可再封閉的封裝，其含有多個經調適用於如上文所描述直接經口投藥之硬性壓縮快速溶解錠劑。

在另一實施例中，本發明為包含起泡劑之舌下錠劑。起泡劑可適宜地以按成品錠劑之重量計高達約95重量%之量，且更尤其約30重量%與約80重量%之間的量存在。錠劑組合物中包括足夠的起泡材料以在錠劑曝露於水性環境後產生超過約5 cm<sup>3</sup>但減去約30 cm<sup>3</sup>氣體。包含發泡劑之舌下組合物揭示於以引用之方式併入本文中之美國專利第6,200,604號中。

在一個特定實施例中，起泡劑釋放二氧化碳，例如由於可溶性酸來源與鹼性碳酸鹽或碳酸氫鹽之反應。酸來源可適宜地包括食品酸及諸如檸檬酸、酒石酸、柔和酸、延胡索酸、己二酸及琥珀酸之酸。碳酸鹽及碳酸氫鹽來源包括乾燥固體碳酸鹽及碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸氫鉀、碳酸鉀、碳酸鎂及其類似者。

用於舌下投與之本發明之噴霧組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之液體(例如以按組合物之重量計約30%至約99.99%之量存在)。此類液體可為用於迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之溶劑、共溶劑或非溶劑。醫藥學上可接受之液體之實例包括水、乙醇、二甲亞砷、丙二醇、聚乙二醇、碳酸伸丙酯、醫藥學上可接受之油(例如大豆、葵花、花生、胡椒薄荷等)及其類似者。選擇醫藥學上可接受之液體以使有效藥劑成份溶解以產生其穩定均勻懸浮液或溶液，或以形成懸浮液或溶液之任何組合。

此外，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下噴霧調配物可包括一或多種載劑及/或賦形劑。載劑/賦形劑之實例包括黏度調節材料(例

如聚合物、糖、糖醇、樹膠、黏土、二氧化矽及其類似者)。可適宜地使用之一種特定聚合物為聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。黏度調節材料可適宜地以按噴霧調配物之重量計約0.01%至約65%之量存在。載劑/賦形劑之其他實例包括防腐劑(例如乙醇、苯甲醇、對羥基苯甲酸丙酯及對羥基苯甲酸甲酯)。防腐劑可適宜地以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約10%之量存在。載劑/賦形劑亦可為調味劑、甜味劑(例如糖，諸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、麥芽糖、果糖等)、人造甜味劑(例如糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸、蔗糖素等)或糖醇(例如甘露糖醇、木糖醇、乳糖醇、麥芽糖醇糖漿等)，其適宜地以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約65%之量存在。載劑/賦形劑之其他實例包括緩衝劑及pH調節劑(例如氫氧化鈉、檸檬酸酯及檸檬酸)適宜地以按噴霧調配物之重量計約0.01%至約5%之量存在。亦可包括著色劑(例如以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約5%的量存在)；芳香劑(例如以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約1%的量存在)；螯合劑，諸如EDTA (例如以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約1%的量存在)；UV吸收劑(例如以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約10%的量存在)及消泡劑藥劑(例如低分子量醇、二甲聚矽氧烷) (適宜地以按噴霧調配物之重量計約0.001%至約5%的量存在)作為本發明之噴霧調配物中之適當的載劑/賦形劑。

本發明之一個特定態樣提供包含迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種載劑及/或賦形劑之舌下膜，其用於治療激躁。

可併入本發明之舌下膜中之賦形劑包括以下中之一或多者：成膜劑、口腔感覺改良劑、塑化劑、穩定劑、界面活性劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、乳化劑、崩解劑、流涎劑、抗氧化劑、滲透增強劑、溶

劑及其類似者。

成膜劑一般意謂為本發明之膜提供結構之試劑。有效量之成膜劑在按組合物之重量計約10%至約99%，更佳約50%至約90%範圍內。可用作本發明之膜組合物之部分之成膜劑包括(但不限於)纖維素醚、經改質澱粉、天然樹膠、可食用聚合物、海藻提取物、陸生植物提取物、普魯蘭(pullulan)、聚乙烯吡咯啉酮、其衍生物及其組合。

纖維素醚之實例包括(但不限於)甲基羥基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、其衍生物及其組合。

經改質澱粉包括(但不限於)酸及酶水解玉米及馬鈴薯澱粉、其衍生物及其組合。

天然樹膠之實例包括(但不限於)阿拉伯膠、瓜爾豆膠、刺槐豆膠、角叉菜膠、阿拉伯膠、加拉亞膠、哥地、黃蓍膠瓊脂、羅望子果膠、黃原膠、其衍生物及其組合。

可食用聚合物之實例包括(但不限於)微晶纖維素、纖維素醚、黃原膠、其衍生物及其組合。

海藻提取物實例包括(但不限於)海藻酸鈉、角叉菜膠、其衍生物及其組合。

陸生植物提取物包括(但不限於)魔芋、果膠、阿拉伯半乳聚糖、其衍生物及其組合。

特定成膜劑包括普魯蘭、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素及甲基羥基纖維素(MHC)。

術語「溶劑」一般係指將使溶質溶解之液體。溶劑可用於使成膜試劑及其他賦形劑溶解以製備本發明之成膜組合物。溶劑包括(但不限於)去

礦物質/蒸餾水、乙醇、異丙醇、甲基乙基酮、丙二醇甲醚乙酸酯、二甲基乙醯胺、乙二醇單丙基醚及甲苯。本發明之舌下膜可適宜地包含高達約1% w/w之量的溶劑。

術語「穩定劑」一般係指將在調配物儲存期限期間賦予調配物穩定性之試劑。本發明之穩定劑可包括例如油/水乳化劑及定香劑。本發明之組合物中之有效量之穩定劑可例如在按組合物之重量計約0%至約45%，更尤其約4%至約25%範圍內。本發明之適合的穩定劑之實例包括(但不限於)阿拉伯膠、微晶纖維素、角叉菜膠、黃原膠、刺槐豆膠、其衍生物及其組合。本發明之特定穩定劑包括阿拉伯膠及微晶纖維素。

「崩解劑」可輔助可食用膜溶解，允許更早實現膜功效。用於本發明之可食用膜之適合的崩解劑包括(但不限於)褐藻酸、微晶纖維素及羧甲基纖維素。已知為超崩解劑之特定崩解劑亦適用於本發明之可食用膜。超崩解劑包括交聯聚合物(例如交聯聚維酮)、交聯澱粉(例如羥基乙酸澱粉鈉)及交聯纖維素(例如經改質羧甲基纖維素，諸如交聯羧甲纖維素)。此等超崩解劑不溶於水及大部分其他溶劑，具有快速膨脹特性，且具有良好水分吸收與高毛細作用，使得快速崩解。其在多種溶劑中之不可溶性亦意謂其能夠在與成本高的多步驟方法相反之單一步驟方法中製造本發明之舌下組合物。

崩解劑或超崩解劑適宜地以按組合物之重量計約1%至約10%，更尤其約1%至約5%範圍內之量存在於本發明之舌下組合物(例如可食用膜)中。

適用於本發明之可食用膜之「乳化劑」包括(但不限於)阿拉伯膠、角叉菜膠、三乙醇胺硬脂酸酯、第四銨化合物、阿拉伯膠、明膠、卵磷脂、

膨潤土、維格姆(veegum)、其衍生物及其組合。乳化劑可以按組合物之重量計高達約40%，更尤其高達約25%之量用於本發明之組合物中。乳化劑可為產生包封揮發性油及調味劑之油/水乳液之穩定劑，由此基本上充當定香劑。用於本發明之可食用膜之特定乳化劑為阿拉伯膠。

可利用「塑化劑(plasticizing agent或plasticizer)」以改良本發明之可食用膜組合物之可撓性且降低其脆度。以組合物之重量計，塑化劑可適宜地構成高達約30%，例如高達約15%。適合的塑化劑之實例包括(但不限於)丙三醇、山梨糖醇、三醋精、單醋精、二醋精、聚乙二醇、丙二醇、氫化澱粉水解產物、玉米糖漿、低分子量丙二醇、鄰苯二甲酸酯衍生物(如鄰苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸二乙酯及鄰苯二甲酸二丁酯)、檸檬酸酯衍生物(諸如檸檬酸三丁酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸乙醯酯)及其蓖麻油衍生物及其組合。本發明之特定塑化劑包括山梨糖醇及丙三醇。

術語「防腐劑」一般係指用於殺死微生物或妨礙、抑制或延遲其生長及繁殖之賦形劑且以僅足以防止無意中添加之微生物之腐敗或生長之濃度包括於產物中。適合的防腐劑包括(但不限於)對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯及苯甲酸鈉。防腐劑可適宜地以組合物之約0.001%至約10% w/w存在於組合物中。

術語「甜味劑」一般係指用於賦予醫藥組合物甜味之賦形劑。用於本發明之組合物之適合的甜味劑包括(但不限於)阿斯巴甜糖、右旋糖、丙三醇、甘露糖醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖。甜味劑可適宜地以組合物之約5%至約20% w/w之量存在於組合物中。

術語「著色劑(coloring agent或colorant)」一般係指用於賦予醫藥組合物顏色之賦形劑。適合的著色劑包括(但不限於) FD&C Red 3號、

FD&C Red 20號、FD&C Yellow 6號、FD&C Blue 2號、D&C Green 5號、D&C Orange 5號、D&C Red 8號、其他F.D. & C.染料、焦糖、氧化鐵紅及天然著色劑，諸如葡萄皮提取物、甜菜紅色粉末、 $\beta$ -胡蘿蔔素、胭脂樹紅、胭脂紅、薑黃或紅辣椒。著色劑可適宜地以組合物之約0.001%至約10% w/w之量存在於組合物中。

術語「調味劑(flavoring agent或flavorant)」一般係指用於賦予醫藥組合物令人愉快的香味(及通常亦為氣味)之賦形劑。適合的調味劑包括(但不限於)合成調味油、調味芳族物、天然油、來自整個植物或其部分(諸如葉子、花、果實或其組合)之提取物。實例包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂油、大茴香油、桉油、百里香油、雪松葉油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油及肉桂油。其他適用的調味劑包括香草；柑桔屬水果油，諸如檸檬、橙子、葡萄、酸橙或葡萄柚油；及水果香精，諸如蘋果、梨、桃子、草莓、覆盆子、櫻桃、李子、菠蘿或杏子香精。用於本發明之組合物之尤其受關注之調味劑包括可商購之橙子、葡萄、櫻桃及泡泡糖調味劑及其混合物。調味劑之使用量將視多種因素而定，包括所需感官作用。特定調味劑包括葡萄及櫻桃調味劑及柑桔屬水果調味劑，諸如橙子調味劑。調味劑可適宜地以組合物之約0.001%至約10% w/w之量存在於組合物中。

術語「流涎劑」為在本發明之組合物使用期間促進更多流涎之試劑。若組合物意欲在無水輔助以幫助將組合物傳送至患者之胃部之情況下被患者吸收，則此可為重要特徵。流涎劑可為例如引發患者口腔中之流涎之乳化劑或食品酸。用作流涎劑之乳化劑之實例包括磺酸烷基芳酯、硫酸烷基酯、磺化醯胺及胺、硫酸化及磺化酯及醚、磺酸烷基酯、聚乙氧基化

酯、單、二及三酸甘油酯、單甘油酸酯之二乙醯基酒石酸酯、聚甘油酯、脫水山梨糖醇酯及乙氧基化物、乳醯化酯、磷脂(諸如卵磷脂)、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇酯、丙二醇酯、蔗糖酯及其混合物。乳化劑可為飽和或不飽和的。應注意，為流涎劑之乳化劑中之一些亦可充當黏合劑。用作流涎劑之食品酸之實例包括檸檬酸、蘋果酸、酒石酸鹽、食品鹽(諸如氯化鈉及鹽替代物)、氯化鉀及其混合物。本發明之舌下膜中存在之流涎劑之量可適宜按最終組合物之重量計高達約15%，例如在按組合物之重量計約0.3%至0.4%範圍內。

術語「抗氧化劑」一般係指用於抑制氧化且因此防止活性劑因氧化過程退化之賦形劑。適合的抗氧化劑包括例如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、次磷酸、一硫代丙三醇、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、檸檬酸、亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、EDTA及乙二胺四乙酸鈉。抗氧化劑可適宜地以組合物之約0.001%至約2% w/w之量存在於組合物中。

術語「滲透增強劑」一般係指用於增強活性劑滲透至細胞膜或增強活性劑之局部/全身性吸收之賦形劑。可用於本發明中之滲透增強劑包括(但不限於)增溶劑，諸如醇、聚乙二醇、螯合劑(例如環糊精)、蔗糖月桂酸酯或蔗糖油酸酯。滲透增強劑可適宜地以組合物之約0.1%至約5% w/w之量存在於組合物中。

在本發明之一個實施例中，本發明之舌下醫藥組合物包括適於增強組合物之黏膜吸收之黏膜滲透增強劑。

舌下迪美得托咪汀調配物(諸如噴霧、液滴及其類似者)可藉由根據標準良好作業規範混合適當數量的前述成分製得。各成分之相對量不應干擾

所得調配物之所需藥理學及藥物動力學特性。

本發明之舌下迪美得托咪汀膜可適宜地使用 PharmFilm® 技術 (MonoSol擁有)或ARx LLC擁有之技術製備。各種專利及專利申請案之全部內容併入本文中且包括讓渡給ARx LLC之美國專利或公開案第9585961號、第7470397號、第7727466號、第9248146號、第9545376號、第2017-0087084號、第9662297號、第9662301號、第2017-0246108號、第2017-0252294號、第9441142號及讓渡給Monosol Rx之第7425292號、第7357891號、第8663687號、第8685437號、第7897080號、第8241661號、第8617589號、第8936825號、第9561191號、第9303918號、第9346601號、第8282954號、第7972618號、第9073294號。

在製備本發明之舌下膜時，使活性劑(例如迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽)、成膜劑及視情況一或多種選自包含以下之群的載劑及/或賦形劑溶解於可相容溶劑中以形成成膜組合物：口腔感覺改良劑、塑化劑、穩定劑、界面活性劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、乳化劑、崩解劑、流涎劑、抗氧化劑、滲透增強劑。可相容溶劑包括水、醇(諸如乙醇)、乙酸乙酯、丙酮及其混合物。成膜組合物澆注在可釋放載體上且乾燥以形成薄片/膜。載體材料必須具有允許膜溶液在預期載體寬度上均勻擴散而不浸泡之表面張力以在膜載體基板之間形成破壞性鍵結。適合的載劑材料之實例包括玻璃、不鏽鋼、鐵氟龍(Teflon)及聚乙烯浸透紙。膜乾燥可在高溫下使用乾燥烘箱、乾燥終端、真空乾燥器或不會不利地影響膜構成成分之任何其他適合的乾燥設備進行。本發明之舌下膜亦可藉由其他現有方法，例如擠壓(例如熱熔擠壓、固態分散體擠壓)、鑄造(例如固體鑄造或半固體鑄造)、輥壓方法及其類似方法製備。

## V. 投與

在一態樣中，本發明提供一種以足以有效地治療躁動之量向個體投與之包含 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽之舌下組合物。 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之量足以有效地治療躁動，而不造成顯著鎮靜。 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑可適宜地「基於需要」以每天一次、兩次或多於兩次之劑量遞送給動物(例如人類)個體。組合物亦可經由單一劑量形式或經由多個劑量形式投與。

在另一態樣中，本發明提供一種以足以有效地治療躁動之量向個體投與之包含迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之舌下組合物。在一特定態樣中，迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之使用量足以有效地治療躁動，而不造成顯著鎮靜。迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可適宜地在「基於需要」上每天一次、兩次或多於兩次之劑量遞送給動物(例如人類)個體。組合物亦可經由單一劑量形式或經由多個劑量形式投與。

在向個體投與本發明之組合物之後，治療(亦即，抗躁動)作用可在投與後約60分鐘內(例如約30、20、15、10、5、3、2或1分鐘內)或投與後約30秒內開始。躁動病徵亦可在投與後約1至約60分鐘內，且更典型地在約5至約30分鐘內減輕。若躁動病徵在約60分鐘內未減輕，則可向該個體投與本發明之組合物之第二劑量。

治療方案可包括一或多種劑量時間間隔(例如兩種或多於兩種劑量時間間隔、五種或多於五種劑量時間間隔或十種或多於十種劑量時間間隔)。視個體之生理機能及所需治療效果而定，可根據本發明之實施例改變劑量時間間隔之持續時間及治療方案。

迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與一或多種其他活

性劑組合以舌下組合物形式投與以治療激躁或激躁病徵。當用於組合中時，活性劑可調配為單一組合物或兩種或多於兩種單獨組合物，其可同時、依次或間隔適當的時間段投與。

在迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽與第二活性劑一起投與以治療激躁或激躁病徵之情況下，分別迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽與第二活性劑之重量比一般可在約1:2至約1:2.5；約1:2.5至約1:3；約1:3至約1:3.5；約1:3.5至約1:4；約1:4至約1:4.5；約1:4.5至約1:5；約1:5至約1:10；及約1:10至約1:25範圍內。舉例而言，重量比可尤其在約1:1至約1:5；約1:5至約1:10；約1:10至約1:15；或約1:15至約1:25之間。或者，分別第二活性劑與迪美得托咪汀或醫藥學上可接受之鹽之重量比可在約2:1至約2.5:1；約2.5:1至約3:1；約3:1至約3.5:1；約3.5:1至約4:1；約4:1至約4.5:1；約4.5:1至約5:1；約5:1至約10:1；及約10:1至約25:1範圍內。舉例而言，分別第二活性劑與迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之重量比可尤其在約1:1至約5:1；約5:1至約10:1；約10:1至約15:1；或約15:1至約25:1範圍內。應理解，本文中亦覆蓋所給出範圍之間的全部範圍且進一步構成本發明之特定態樣。

## VI. 給藥方案

所採用之給藥方案可視若干因素而定，諸如所治療之激躁之類型、病徵之嚴重程度及激躁無論歸因於潛在醫學病況。

迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可以任何適當的劑量舌下投與至動物(例如人類)。在某些實施例中，人類劑量可為約3微克至約100微克(例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約

5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克)。劑量可一天投與一或多次。

迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽可以任何適當的劑量舌下投與至人類。在一些變化中，人類劑量可為約0.05微克/kg重量個體至約1.5微克/kg重量個體。適合的劑量之實例包括：約0.1微克/kg至約1微克/kg，約0.1微克/kg至約0.5微克/kg，約0.1微克/kg至約0.4微克/kg，約0.1微克/kg至約0.3微克/kg，約0.1微克/kg至約0.2微克/kg，約0.07微克/kg，約0.05微克/kg，約0.1微克/kg，約0.2微克/kg，約0.3微克/kg，約0.4微克/kg，約0.5微克/kg，約0.6微克/kg，約0.7微克/kg，約0.8微克/kg，約0.9微克/kg，約1.0微克/kg，約1.1微克/kg，約1.2微克/kg，約1.3微克/kg，約1.4微克/kg，約1.5微克/kg。劑量可一天投與一或多次。

## VII. 本發明之特定實施例

實施例1.一種在有需要之個體中治療躁動或躁動病徵之方法，其包含向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例2.一種在有需要之個體中治療躁動或躁動病徵之方法，其包含向該個體投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽，其中該迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以治療躁動或躁動病徵而不造成顯著鎮靜之劑量舌下投與。

實施例3.根據實施例1或2之方法，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之該劑量在約3微克至約100微克(例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克)範圍內。

實施例4.根據實施例1、2或3之方法，其中該個體為哺乳動物，較佳為人類。

實施例5.根據實施例1至4中任一項之方法，其中該激躁與神經退化性疾病相關。

實施例6.根據實施例5之方法，其中該神經退化性疾病選自阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(FTD)、癡呆症、路易體癡呆(DLB)、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病、多發性系統萎縮症及進行性核上麻痹。

實施例7.根據實施例1至4中任一項之方法，其中該激躁與神經精神病況相關。

實施例8.根據實施例7之方法，其中該神經精神病況選自精神分裂症、雙極病(諸如躁狂、躁鬱症)、譫妄及抑鬱症。

實施例9.根據實施例5之方法，其中該激躁與癡呆症或阿茲海默氏病

中之日落症候群相關。

實施例10. 一種用於治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁不為圍手術期激躁且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑/賦形劑。

實施例11. 一種用於治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與神經退化性疾病相關且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑/賦形劑。

實施例12. 一種用於治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與神經精神病況相關且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑/賦形劑。

實施例13. 一種用於治療有需要之個體中激躁或激躁病徵之舌下組合物，其中該激躁與癡呆症或阿茲海默氏病中之日落症候群相關且該舌下組合物包含有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑/賦形劑。

實施例14. 根據實施例11之舌下組合物，其中該神經退化性疾病選自由以下組成之群：阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(FTD)、癡呆症、路易體癡呆(DLB)、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病、多發性系統萎縮症及進行性核上麻痹。

實施例15. 根據實施例14之舌下組合物，其中該神經退化性疾病選自

癡呆症、額顳葉型癡呆症、阿茲海默氏病及帕金森氏病。

實施例16. 根據實施例12之舌下組合物，其中該神經精神病況選自由以下組成之群：精神分裂症、雙極病(諸如躁狂、躁鬱症)、譫妄及抑鬱症。

實施例17. 根據實施例10至16中任一項之舌下組合物，其中該組合物選自膜、薄片、貼片、口含錠、凝膠、噴霧、錠劑、液滴或其類似者。

實施例18. 根據實施例17之舌下組合物，其中該組合物為膜。

實施例19. 根據實施例18之舌下組合物，其中該膜在本質上為黏膜黏著性的且提供快速發生作用時間。

實施例20. 根據實施例10至19中任一項之舌下組合物，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以治療激躁或激躁病徵而不造成顯著鎮靜之劑量投與。

實施例21. 根據實施例20之舌下組合物，其中在藍榭鎮靜刻度上鎮靜之觀測到之等級不大於3。

實施例22. 根據實施例10至21中任一項之舌下組合物，其中以約3微克至約100微克(例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克)範圍內之劑

量向該個體(例如人類)投與迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例23.一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，該方法包含向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽，其中該激躁不為圍手術期激躁。

實施例24.根據實施例23之方法，其中該激躁與神經退化性疾病及/或神經精神病況相關。

實施例25.根據實施例24之方法，其中該神經退化性疾病選自由以下各者組成之群：阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(FTD)、癡呆症、路易體癡呆(DLB)、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病、多發性系統萎縮症、進行性核上麻痹或其他相關神經退化性病症。

實施例26.根據實施例24之方法，其中該神經精神病況選自由以下各者組成之群：精神分裂症、雙極病(例如躁鬱症或雙極性躁狂)、譫妄及抑鬱症。

實施例27.根據實施例23至26中任一項之方法，其中有效地治療激躁或激躁病徵，而不造成顯著鎮靜。

實施例28.根據實施例23至27中任一項之方法，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以膜、薄片、貼片、口含錠、凝膠、噴霧、錠劑、液滴或其類似者形式投與。

實施例29.一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其中該激躁與OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)相關，且該方法包含向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例30.一種在有需要之個體中治療躁動或躁動病徵之方法，其中該躁動與酒精及藥物濫用停藥相關且該方法包含向該個體舌下投與有效量之迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例31.根據實施例29或30之方法，其中該迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以治療該躁動或躁動病徵而不造成顯著鎮靜之劑量舌下投與。

實施例32.根據實施例31之方法，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽之該劑量在約3微克至約100微克(例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克)範圍內。

實施例33.根據任何前述實施例之組合物或方法，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽每天投與一次、兩次或三次或「基於需要」。

實施例34.根據任何前述實施例之組合物或方法，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以在小於約60分鐘內，尤其在約30秒至約30分鐘內產生治療效果的方式投與。

實施例35.一種在有需要之個體中治療躁動或躁動病徵之方法，其包含向該個體舌下投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之

鹽。

實施例36.一種在有需要之個體中治療激躁或激躁病徵之方法，其包含向該個體投與有效量之 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑或其醫藥學上可接受之鹽，其中該 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑以治療激躁或激躁病徵而不造成顯著鎮靜之劑量舌下投與。

實施例37.根據實施例35或36之方法，其中 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑之該劑量在約3微克至約100微克(例如約5微克至約100微克，約5微克至約90微克，約5微克至約85微克，約5微克至約80微克，約5微克至約75微克，約5微克至約70微克，約5微克至約65微克，約5微克至約60微克，約5微克至約55微克，約5微克至約50微克，約5微克至約45微克，約5微克至約40微克，約5微克至約35微克，約5微克至約30微克，約5微克至約25微克，約5微克至約20微克，約5微克至約15微克，約5微克至約10微克，小於10微克(例如約5、6、7、8或9微克)，約10微克，約12微克，約14微克，約15微克，約16微克，約18微克，約20微克，約30微克，約50微克)範圍內。

實施例38.根據實施例35、36或37之方法，其中該個體為哺乳動物，較佳為人類。

實施例39.根據實施例35至38中任一項之方法，其中該激躁與神經退化性疾病相關。

實施例40.根據實施例39之方法，其中該神經退化性疾病選自阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(FTD)、癡呆症、路易體癡呆(DLB)、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病、多發性系統萎縮症及進行性核上麻痹。

實施例41.根據實施例35至38中任一項之方法，其中該激躁與神經精神病況相關。

實施例42.根據實施例41之方法，其中該神經精神病況選自精神分裂症、雙極病(諸如躁狂、躁鬱症)、譫妄及抑鬱症。

實施例43.根據實施例39之方法，其中該激躁與癡呆症或阿茲海默氏病中之日落症候群相關。

實施例44.根據實施例35至38中任一項之方法，其中該激躁與OPD/IPD程序(例如MRI、CT或CAT掃描、腰椎穿刺、骨髓抽吸/活檢、拔牙或其他牙齒程序)相關。

實施例45.根據實施例35至38中任一項之方法，其中該激躁與酒精及藥物濫用停藥相關。

實施例46.根據實施例35至38中任一項之方法，其中該 $\alpha$ -2腎上腺素促效劑包括(但不限於)氯壓定、胍法新、胍那苳、胍諾沙苳、胍乙啶、甲苳噻嗪、替紮尼定、美托定咪啶、迪美得托咪汀、甲基多巴、甲基去甲腎上腺素、法多咪定、吲哚可樂定、阿拉可樂定、地托咪定、洛菲西汀、三亞蟎、米伐西醇、阿澤克索、他利克索、利美尼定、萘唑啉、羟甲唑啉、賽洛唑啉、四氫唑啉、曲馬唑啉、他利克索、羅米非定、環己丙甲胺、去甲苳福林、章魚胺、莫索尼定、利達脘、托洛尼定、UK14304、DJ-7141、ST-91、RWJ-52353、TCG-1000、4-(3-胺基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮及4-(3-羟基甲基-環己-3-烯基甲基)-1,3-二氫-咪唑-2-硫酮或其醫藥學上可接受之鹽。

上文實施例不意欲為限制性的，且在實踐本發明時，可提供替代或額外實施例。

V. 實例：

以下實例意欲為說明性而非限制性的：

實例1：

調配物1：舌下錠劑

表1：用於舌下遞送之典型的舌下錠劑調配物之組成

| 成分                  | 數量          | 範圍           |
|---------------------|-------------|--------------|
| 迪美得托咪汀HCl<br>(等效於鹼) | 50微克        |              |
| 聚維酮                 | 5.0 mg      | 1.0 - 10.0 % |
| 交聯羧甲纖維素鈉            | 7.0 mg      | 5 - 15 %     |
| 蔗糖素                 | 1.0 mg      | 0.05 - 3.0 % |
| 硬脂酸鎂                | 0.75 mg     | 0.1 - 2.0 %  |
| 滑石                  | 0.75 mg     | 0.1 - 2.0 %  |
| 甘露糖醇                | q.s 75.0 mg | q.s. 100 %   |
| 水                   | q.s         |              |

製造方法

使諸如黏合劑及甜味劑之迪美得托咪汀鹽酸鹽及賦形劑溶解/分散於醫藥學上可接受之溶劑(較佳為水)中且此溶液用於使除了適合的混合器/粒化機中之潤滑劑及滑動劑之外所有其他成分之篩分摻合物粒化。顆粒隨後在流體床乾燥器或其他適合的乾燥器(諸如托盤乾燥器)中乾燥。隨後適當地在四角共研磨機或多研磨機中為經乾燥顆粒設定大小。隨後將經大小設定之顆粒裝載至諸如V形摻合器之適合的摻合器中且用硬脂酸鎂及滑石潤滑，且隨後最終潤滑摻合物隨後用於使用適當的工具壓縮成特定尺寸之錠劑。

調配物2：舌下膜

表2：用於舌下遞送之典型的舌下膜調配物之組成

| 成分                  | 數量         | 範圍           |
|---------------------|------------|--------------|
| 迪美得托咪汀HCl<br>(等效於鹼) | 50微克       |              |
| 聚氧化乙烯               | 5.0 mg     | 3 - 25 %     |
| 聚乙二醇                | 5.0 mg     | 3 - 25 %     |
| 蔗糖素                 | 0.2 mg     | 0.05 - 3.0 % |
| 調味劑                 | q.s.       | 0.01 - 1.0 % |
| 著色劑                 | q.s.       | 0.01 - 1.0 % |
| 聚維酮                 | q.s. 50 mg | q.s. 100 %   |

製造方法

使迪美得托咪汀鹽酸鹽以及成膜聚合物及其他賦形劑溶解/分散於醫藥學上可接受之溶劑(較佳為水)中且隨後將所得溶液塗佈(擴散/澆注)在惰性背襯層上。進一步乾燥含有迪美得托咪汀鹽酸鹽之聚合層，分離且使用適當的沖模/工具切割成適合的尺寸，且隨後根據需求填充。

調配物3：舌下噴霧

表3：用於舌下遞送之典型的舌下噴霧調配物之組成

| 成分                  | 數量          | 範圍           |
|---------------------|-------------|--------------|
| 迪美得托咪汀HCl<br>(等效於鹼) | 50微克        |              |
| 丙二醇                 | 10 µL       | 1.0 - 40.0 % |
| 酒精                  | 5 µL        | 1.0 - 40.0 % |
| 檸檬酸                 | 0.2 mg      | 0.1 - 10 %   |
| 薄荷油                 | 1 µL        | 0.05 - 3.0 % |
| 純化水                 | q.s. 100 µL | q.s. 100 %   |

製造方法

迪美得托咪汀鹽酸鹽以及所有其他賦形劑以適合的順序混合。隨後使用適當的工具將所得溶液/分散液填充至噴霧罐中。其進一步用計量噴嘴處理以使得特定量之迪美得托咪汀在每次驅動之後遞送。

調配物4：舌下液滴

表4：用於舌下遞送之典型的舌下液滴之組合物

| 成分                  | 數量    |
|---------------------|-------|
| 迪美得托咪汀HCl<br>(等效於鹼) | 10 mg |
| 標準生理鹽水<br>(0.9%氯化鈉) | q.s   |

製造方法

使迪美得托咪汀鹽酸鹽((目錄第SML0956號)溶解於標準生理鹽水中以便產生濃度為1 mg/ml之舌下液滴。

實例2：

評估不同劑量下激躁或攻擊性之大鼠『居住者-入侵者』模型中之迪美得托咪汀鹽酸鹽之舌下及靜脈內投與之作用。

居住者-入侵者模型為攻擊性及激躁之現有臨床前模型，且允許在半天然實驗室設置中實驗室嚙齒動物中之攻擊性攻擊/激躁及防禦行為自發及天然表現。當嚙齒動物在其飼養籠環境中接觸新來的雄性時，其將新來的雄性動物感知為「入侵者」且表明防禦行為之代表，諸如嗅聞肛生殖器、追逐、啃咬及攻擊(Nelson等人, ILAR Journal (2000) 41(3): 153-162)。

材料及方法：

動物：12-13週齡體重380-400 g之雄性韋斯大鼠(Wistar rat)用作居住者雄性。體重280-300 g之7-8週齡雄性大鼠用作「入侵者」。居住者大鼠與雌性大鼠一起圈養8天以建立地盤性。入侵者大鼠以3個一組與類似年齡/體重之其他雄性大鼠一起圈養。所有動物維持在具有22±3℃溫度、50±20%濕度、12小時之各自光照/黑暗週期及每小時更換15-20新鮮空氣之受控環境中，且隨意提供食品及水。根據用於控制及監督動物實驗委員

會(CPCSEA)、印度政府評定及鑑定實驗室動物護理國際協會(AAALAC)之準則進行所有動物實驗。

所測試之調配物：稱量迪美得托咪汀鹽酸鹽之調配物4之所需數量且根據表5製得連續稀釋液以獲得相應劑量。在投藥之前使用來自調配物4之0.9%標準生理鹽水每天新鮮製備稀釋液，持續整個研究。

實驗程序：在適應3-5天之時間段之後，各居住者雄性大鼠與雌性大鼠一起圈養8天。在第8天，藉由使其接觸「入侵者大鼠」10分鐘來測試居住者雄性中之基礎攻擊性。僅證明此基礎攻擊性測試中之攻擊性之動物用於研究。此等動物隨後使用體重分級方法隨機分組。在隨機分組時，動物之重量變化不超過組中之平均體重之20%。將動物與雌性大鼠一起圈養額外一天。在第9天，居住者動物與適當體重之入侵者動物配對以使得居住者體重始終高於入侵者。此有助於居住者動物中之主導攻擊性行為。在隨機分組之後，動物指定永久性數目。藉由指示研究數目、研究編碼、組號、性別、劑量、籠具數及動物數細節之籠具卡片鑑別籠具。

在行為測試之前，向居住者雄性大鼠舌下或靜脈內給與不同劑量之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex) 15分鐘(表5)。對於舌下投藥，大鼠保持在一隻手中，且使用鈍刮勺將舌頭移動至口腔之一個側面。迪美得托咪汀鹽酸鹽隨後以特定濃度之液滴形式，使用微量吸管舌下投與且使其吸收50-60秒之持續時間。安定用作參考化合物且腹膜內給與。媒劑對照用舌下或靜脈內投與之0.9%生理鹽水處理。正常對照(NC)不接受任何治療。

使用吊式視訊攝影機記錄居住者大鼠之行為15分鐘且使用Noldus Ethovision XT軟體進行離線行為分析。為了區分視頻記錄中之居住者大鼠與入侵者大鼠，用無毒油漆標記入侵者大鼠。為了分析迪美得托咪汀鹽

酸鹽對激躁之潛在作用，對各種行為參數進行定量，諸如嗅聞肛生殖器、追逐、啃咬、攻擊及發作延遲以及中性行為參數，諸如探索理毛及不能動靜默時間。

表5.功效研究：藥物處理組

| 組編號 | 動物編號 | 群體1<br>(舌下投藥-調節至以下劑量之調配物4) | 群體2<br>(靜脈內投藥-於水或標準生理鹽水中之迪美得托咪汀鹽酸鹽) |
|-----|------|----------------------------|-------------------------------------|
| 1   | 8    | 正常對照                       |                                     |
| 2   | 8    | 媒劑對照                       | 媒劑對照                                |
| 3   | 8    | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(0.5 µg/kg)       | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(0.5 µg/kg)                |
| 4   | 8    | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(1.0 µg/kg)       | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(1.0 µg/kg)                |
| 5   | 8    | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(1.5 µg/kg)       | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(1.5 µg/kg)                |
| 6   | 8    | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(3.0 µg/kg)       | 迪美得托咪汀鹽酸鹽(3.0 µg/kg)                |
| 7   | 8    | 安定(3 mg/kg，i.p.)           |                                     |

統計分析：使用驗證統計軟體(GraphPad Prism 6)進行統計分析。資料表示為平均值±SEM。為了比較相關組，在95%置信區間下，應用單向ANOVA (變異數分析)，繼而「鄧尼特氏多重比較測試」。p<0.05視為顯著的。

結果：進行本研究以評估舌下/靜脈內投與之不同劑量之迪美得托咪汀鹽酸鹽對攻擊性及激躁行為大鼠居住者-入侵者模型中之衝動行為的作用。

舌下/靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽對大鼠居住者入侵者模型中之攻擊性/激躁行為之作用：

當在其飼養籠環境中接觸新來的雄性時，大鼠表現出多種防禦衝動行為，諸如嗅聞肛生殖器、追逐、啃咬及攻擊(表明激躁及攻擊性行為)。非居住者雄性感知為入侵者且居住者雄性變得衝動且攻擊入侵者雄性以保護其家庭地域。在本實驗中，媒劑處理之大鼠證明攻擊性行為之代表且藉

由居住者或主導大鼠使得入侵者大鼠嗅聞肛生殖器、攻擊、追逐及啃咬。

舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)以劑量相關方式降低此等行為之頻率及持續時間(圖1A及圖1B)。相比於媒劑對照組，觀測到追逐及攻擊顯著減少。類似地，迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)之靜脈內投與降低攻擊性及衝動行為之所有指數(圖1C及圖1D)。相比於媒劑對照，在高於0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量下觀測到嗅聞肛生殖器、啃咬及攻擊顯著降低(圖1C及圖1D)。參考化合物安定(3  $\text{mg}/\text{kg}$ ，i.p)亦使得此研究中評估之攻擊性及衝動行為之所有指數顯著降低(圖1A-1D)。

### 舌下/靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽對發作延遲之作用

除了因居住者雄性產生之頻率及發作持續時間改變之外，亦評估迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)對攻擊入侵者大鼠延遲之作用。觀測到以劑量相關方式舌下投與迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)之後攻擊入侵者大鼠延遲提高，指示攻擊性及激躁降低(圖2A)。當靜脈內投與迪美得托咪汀鹽酸鹽(Dex)時，相比於3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 劑量之媒劑對照，以劑量相關方式發生之攻擊入侵者大鼠延遲同樣顯著提高(圖2B)。經安定處理之動物證明攻擊行為完全沒有(圖2A及2B)。

### 舌下/靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽對中性行為之作用

在用迪美得托咪汀鹽酸鹽治療之後，評估如理毛、探索及不能動/靜默時間之中性行為。相比於媒劑對照，除了在1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量(圖3A及3B)下觀測到探索減少之外，舌下投與迪美得托咪汀鹽酸鹽之後理毛及探索無顯著改變。類似地，與媒劑對照相比，靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽不明顯影響理毛及探索，除了3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量之外。在不能動/靜默時間之情況下，相比於媒劑對照，舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸

鹽無顯著作用，然而，在3  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量下，靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽明顯提高不能動/靜默時間(圖3C及圖3F)。參考化合物安定(3  $\text{mg/kg}$ ，ip)明顯降低此研究中評估之所有中性行為之頻率及持續時間。

## 說明

在本研究中，研究迪美得托咪汀鹽酸鹽減輕大鼠居住者-入侵者模型中之攻擊性及激躁之可能性。居住者-入侵者模型為攻擊性/激躁之現有臨床前模型，且允許在半天然實驗室設置中實驗室啮齒動物中之攻擊性攻擊/激躁及防禦行為自發及天然表現。

1. 舌下投與迪美得托咪汀鹽酸鹽導致諸如嗅聞肛生殖器、追逐、攻擊及啃咬之攻擊性及激躁之若干行為指數之與劑量相關的降低。

2. 相比於媒劑對照組，在先前用迪美得托咪汀鹽酸鹽治療之情況下，以劑量相關方式觀測到攻擊入侵者大鼠之延遲顯著提高。

3. 在動物之中性行為中未觀測到改變，指示經舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽處理之居住者大鼠中之明顯焦慮症樣行為不存在。

4. 在研究中使用之劑量(0.5-3  $\mu\text{g/kg}$ )中，1-1.5  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量(舌下或靜脈內投與之劑量)有效地降低攻擊性及激躁之行為指數，而不顯著影響中性行為。

**結論：**迪美得托咪汀鹽酸鹽有效地降低大鼠居住者入侵者模型中之激躁及攻擊性之各種指數。1-1.5  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量有效地降低攻擊性及激躁之行為指數，而不顯著影響中性行為。在本研究中，舌下投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽之功效與此等劑量之靜脈內投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽相關(表6)。

| 組         | 在使用斯圖登氏t檢驗統計比較舌下與靜脈內投與途徑之後獲得的p值 |       |       |        |       |
|-----------|---------------------------------|-------|-------|--------|-------|
|           | 持續時間(sec)                       |       |       |        |       |
|           | 追逐                              | 啃咬    | 攻擊/對抗 | 嗅聞肛生殖器 | 攻擊延遲  |
| NC        | 1.000                           | 1.000 | 1.000 | 1.000  | 1.000 |
| 媒劑        | 0.207                           | 0.069 | 0.290 | 0.753  | 0.136 |
| 1 µg/kg   | 0.506                           | 0.102 | 0.204 | 0.090  | 0.207 |
| 1.5 µg/kg | 0.125                           | 0.059 | 0.107 | 0.727  | 0.508 |

表6：當在以1及1.5 µg/kg之劑量投與之迪美得托咪汀鹽酸鹽之舌下與靜脈內途徑之間進行比較時，攻擊性及激躁(追逐、啃咬、攻擊、嗅聞肛生殖器、攻擊延遲)之行為指數持續時間未觀測到顯著差異(亦即，經由舌下及靜脈內途徑作用類似)。使用斯圖登氏t檢驗進行統計分析。\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001及\*\*\*\*p<0.0001舌下與靜脈內投藥途徑。

基於1-1.5 µg/kg大鼠功效劑量，人類等效舌下劑量計算為0.161 µg/kg及0.242 µg/kg。60 kg人類之總人類等效劑量將為10及15 µg (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>)。

實例3：藉由LC-MS/MS評估大鼠血漿樣品中之迪美得托咪汀(0.5-3 µg/kg)

目標：估算在以0.5、1、1.5及3 µg/kg之劑量經由靜脈內及舌下途徑投藥動物之後獲得的大鼠血漿樣品中之迪美得托咪汀水準。

血液收集：為了測定迪美得托咪汀之血漿濃度，以不同劑量(調節至0.5、1、1.5、3 µg/kg之調配物4)在大鼠(n=3)中舌下或靜脈內投與迪美得托咪汀鹽酸鹽。在輕度異氟醚麻醉下在投藥後0、5、15、30、60及120分鐘自眶後血管叢採集血液。分離血漿之儲存於-80°C下直至分析迪美得托咪汀濃度為止。

材料及方法

製備標準溶液

藉由使1.358 mg迪美得托咪汀鹽酸鹽溶解於1358 µl milli-Q水中製備迪美得托咪汀鹽酸鹽之標準儲備溶液以達到829.071 mg/ml之濃度。藉由使用稀釋劑(甲醇:水(50:50)%v/v)製備不同濃度之工作溶液。

甲苯磺丁脲用作內標物且其儲備溶液藉由使25 mg甲苯磺丁脲溶解於1000 µl DMSO中以達到25 mg/ml之濃度製備。藉由使用稀釋劑(乙腈:水(50:50)%v/v)製備不同濃度之工作溶液。

用於SPE及層析之溶液製備：移動相A (10 mM甲酸銨，pH 3.50)：稱量0.6306 g甲酸銨且轉移至1000 ml反應劑瓶。向其中添加1000 ml milli q水且使用甲酸將所得溶液之pH調節至3.5。

移動相B：100%乙腈

稀釋劑(甲醇:水(50:50)%v/v)：將50 ml甲醇與50 ml milli-q水混合。所得溶液用作稀釋劑。

洗滌溶液：將100 µl氨水與100 ml milli q混合。所得溶液用作洗滌溶液。

溶離溶劑：將100 µl甲酸與100 ml乙腈混合。所得溶液用作溶離溶劑。

分析方法：藉由使用與AB Sciex Triple Quad儀器(API-5000)耦接之安捷倫 1290 Infinity II HPLC系統分析樣品。層析分離使用Agilent Zorbax Eclipse加C18管柱(50\*2.1 mm，1.8 µm)，在梯度模式下進行。移動相由10 mM甲酸銨(pH 3.5) (移動相A)及100%乙腈(移動相B)組成。管柱溫度為40°C且流動速率為0.35 mL/min。MS儀器在陽性模式(ESI+)下操作。為便於分析，將2 µL樣品注入LC-MS/MS儀器中。自動取樣器溫度為7°C。

品質控制(QC)樣品如下根據表7製備：

表7

| 迪美得托咪汀<br>濃度(溶液A)<br>(ng/mL) | 溶液A<br>體積<br>(μL) | 空白血漿<br>(μL) | 總體積(μL) | 最終校準濃度<br>(pg/mL) | QC<br>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      |

樣品製備

WCX SPE 96孔盤用於樣品製備。50 μl血漿樣品用於萃取。與研究樣品一起，亦處理一組線性及兩組品質對照(QC)。

樣品預處理：向50 μl血漿中添加10 μl甲苯磺丁脲工作溶液(甲苯磺丁脲250 ng/ml)。在混合之後，添加50 μL緩衝溶液(10 mM甲酸銨pH 3.5)。渦旋混合內含物且裝載至經預調節之SPE培養盤。

LC-MS/MS分析

在將套筒放置在負壓SPE單元中之後，其藉由傳送200 μl 100%甲醇繼而200 μl水改良。隨後將經預處理之血漿樣品裝載至經預調節之套筒中。

在裝載經預處理之血漿樣品之後，用100 μl 0.1%氨溶液洗滌套筒。最終，用50 μl含0.1%甲酸之乙腈溶離結合分析物。此步驟重複兩次以便完全溶離。最終溶離劑體積為100 μL。向100 μL溶離劑中添加50 μL 10 mM甲酸銨(pH 3.5)，渦旋混合樣品且轉移至96孔HPLC樣品盤(Agilent)且提交以便LC-MS/MS分析。對於LC-MS/MS分析，注射2 μL樣品。校準標準及QC以與研究樣品所進行相同的方式處理。

藉由LC-MS/MS方法，使用Analyst 1.6.2軟體(表8及圖4A及4B)，利用空白大鼠血漿基質中所製備之0.011-53.061 ng/ml範圍內之校準曲線，

測定各種時間點之各種大鼠血漿樣品中之迪美得托咪汀之平均血漿濃度。校準曲線藉由線性回歸擬合。基於校準曲線，QC及測試樣品中之濃度 (pg/mL) 獲自Analyst軟體。校準曲線及QC之接受準則如下：1)非零校準標準之至少75%必須包括於校準曲線中，其中所有反演計算濃度在標稱濃度之±20%偏差內(較低定量級別LLOQ除外，其中20%偏差為可接受的)。2)校準曲線之相關性係數(r)必須大於或等於0.99。3)至少兩三分之二(6個中的4個)QC樣品必須在±20%相對誤差(精確性)內

結果：

表8：不同劑量之舌下或靜脈內迪美得托咪汀鹽酸鹽投與之後的平均大鼠血漿濃度

| 舌下投藥組(I-IV)                  | 投藥後各種時間點之平均濃度(以pg/mL為單位) |           |           |             |           |            | 靜脈內投藥組(V-VIII)                 | 投藥後各種時間點之濃度(以pg/mL為單位) |            |            |           |           |           |
|------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|--------------------------------|------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
|                              | 0 min                    | 5 min     | 15 min    | 30 min      | 60 min    | 120 min    |                                | 0 min                  | 5 min      | 15 min     | 30 min    | 60 min    | 120 min   |
| I- Dex.HCl<br>0.5µg/kg, SL   | BLQ                      | 48 ± 30.4 | 51 ± 29.1 | 87 ± 89.7   | 17 ± 0.7  | BLQ        | V- Dex.HCl<br>0.5µg/kg, i.v.   | BLQ                    | 70 ± 7.2   | 46± 14.2   | 35 ± 4.9  | 19 ± 3.5  | BLQ       |
| II- Dex.HCl<br>1µg/kg, SL    | BLQ                      | 51 ± 44.7 | 47 ± 22.4 | 43 ± 13.5   | 13 ± 2.8  | 19 ± 7.07  | VI- Dex.HCl<br>1µg/kg, i.v.    | BLQ                    | 174 ± 12.5 | 90 ± 12.1  | 45 ± 1.7  | 63 ± 58.0 | BLQ       |
| III- Dex.HCl<br>1.5µg/kg, SL | BLQ                      | 84 ± 37.7 | 27 ± 7.1  | 31 ± 5.5    | 37 ± 16.3 | 36 ± 6.36  | VII- Dex.HCl<br>1.5µg/kg, i.v. | BLQ                    | 158 ± 56.1 | 114 ± 1.7  | 65 ± 11.0 | 31 ± 10.3 | 21 ± 8.89 |
| IV- Dex.HCl<br>3µg/kg, SL    | BLQ                      | 71 ± 52.0 | 42 ± 13.0 | 160 ± 117.9 | 96 ± 21.5 | 93 ± 53.95 | VIII- Dex.HCl<br>3µg/kg, i.v.  | BLQ                    | 471 ± 24.9 | 266 ± 31.6 | 139± 18.0 | 84 ± 17.4 | 34 ± 9.61 |

BLQ：低於分析定量之最低極限(LOQ：0.05 ng/ml)  
SL：舌下；i.v.：靜脈內  
資料表示為平均值±SD

說明及結論

在舌下投與迪美得托咪汀鹽酸鹽之後，在0.5-3 µg/kg範圍內之劑量下觀測到對血漿濃度之劑量相關作用(圖4A，表8)。

在靜脈內投與迪美得托咪汀鹽酸鹽之後，在0.5-3 µg/kg範圍內之劑

量下觀測到對血漿濃度之劑量依賴性作用(圖4B，表8)。

1及1.5  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量有效地降低激躁及攻擊性之各種指數，而不顯著影響中性行為。在投與1  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量(經由舌下及靜脈內途徑)後15至30分鐘之血漿濃度(時間對應於功效研究中觀測到之行為反應之時間；在激躁行為測試之前15分鐘投與藥物且觀測動物15分鐘)在 $43\pm 13.5$ 至 $90\pm 12.1$   $\text{pg/ml}$ (表8)範圍內。類似地，在投與1.5  $\mu\text{g/kg}$ 之劑量(經由舌下及靜脈內途徑)後15至30分鐘之血漿濃度在 $27\pm 7.1$ 至 $114\pm 1.7$   $\text{pg/ml}$ 範圍內(表8)。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種醫藥組合物的用途，其係用於製備治療個體之激躁(agitation)之藥物，其中該醫藥組合物包含有效量之迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該醫藥組合物係投與至該個體之口腔黏膜以在投與後約60分鐘內產生抗激躁效果，而不引起顯著鎮靜，且其中該醫藥組合物係以約3微克至約100微克範圍內之單一劑量投與。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中該激躁與神經退化性及/或神經精神疾病相關。

### 【請求項3】

如請求項2之用途，其中該神經退化性疾病選自由以下組成之群：阿茲海默病、額顳葉型癡呆症(FTD)、癡呆症、路易體癡呆(DLB)、創傷後壓力症、帕金森氏病、血管性癡呆、血管性認知障礙、亨廷頓氏病、多發性硬化症、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、多發性系統萎縮症及進行性核上麻痹。

### 【請求項4】

如請求項3之用途，其中該神經退化性疾病選自由以下組成之群：癡呆症、額顳葉型癡呆症、阿茲海默病及帕金森氏病。

### 【請求項5】

如請求項2之用途，其中該神經精神疾病選自由以下組成之群：精神分裂症、躁鬱症(bipolar disorder)、雙極性躁狂(bipolar mania)、譫妄及

抑鬱症。

**【請求項6】**

如請求項1之用途，其中該醫藥組合物為選自由以下組成之群的劑型：膜、薄片(wafer)、貼片、凝膠、噴霧、錠劑及液滴。

**【請求項7】**

如請求項6之用途，其中該劑型為膜。

**【請求項8】**

如請求項6或7之用途，其中該組合物係以舌下投與。

**【請求項9】**

如請求項6或7之用途，其中該組合物係以頰內投與。

**【請求項10】**

如請求項1之用途，其中該單一劑量為約30微克。

**【請求項11】**

如請求項1之用途，其中該單一劑量為約60微克。

**【請求項12】**

如請求項1之用途，其中該單一劑量為約90微克。

**【請求項13】**

如請求項1之用途，其中該醫藥組合物在約30秒至約30分鐘內產生抗激躁效果。

**【請求項14】**

如請求項1至7中任一項之用途，其中該激躁包括急性激躁。

**【請求項15】**

如請求項1至7中任一項之用途，其中該激躁包括慢性激躁。

【請求項16】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該激躁包括嚴重激躁。

【請求項17】

如請求項1至7中任一項之用途，其中迪美得托咪汀或其醫藥學上可接受之鹽以迪美得托咪汀鹽酸鹽存在。

【請求項18】

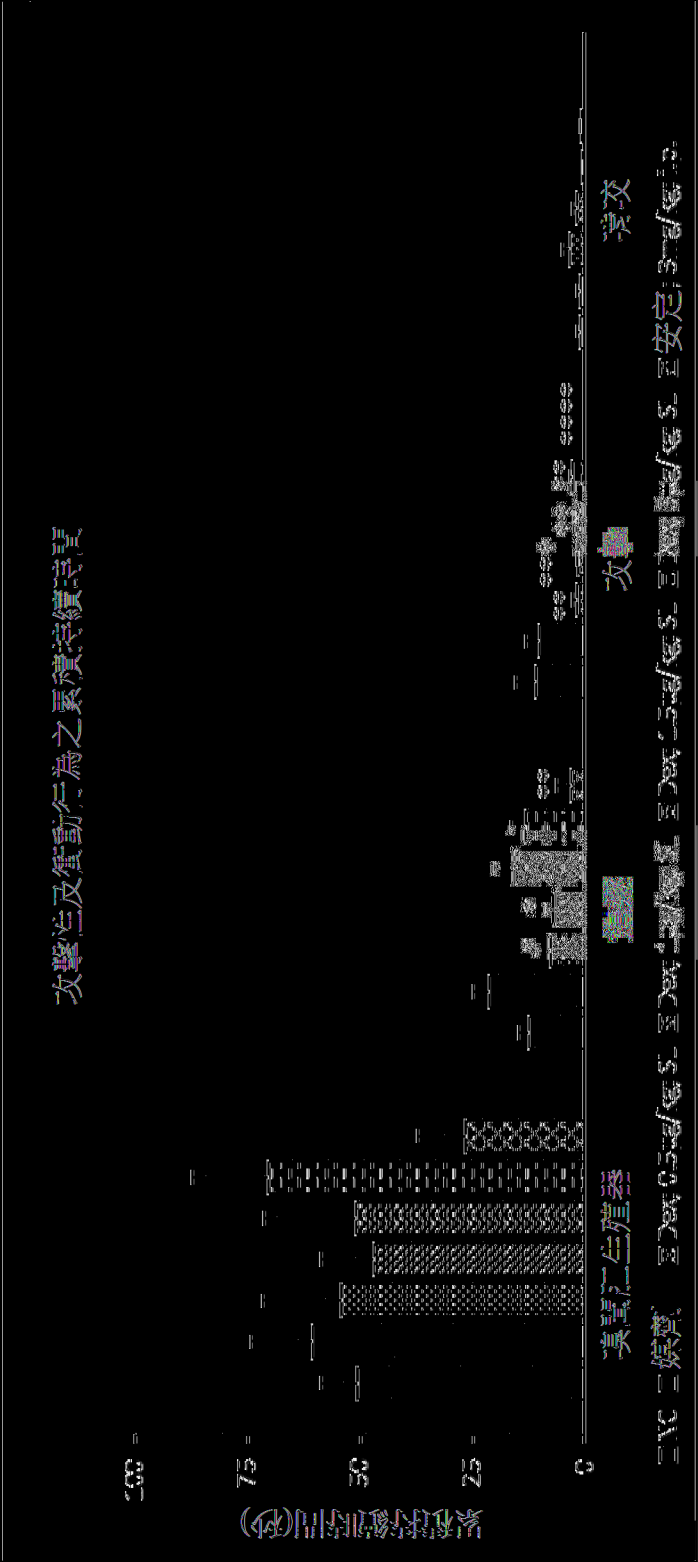
如請求項1或5之用途，其中該個體具有精神分裂症。

【請求項19】

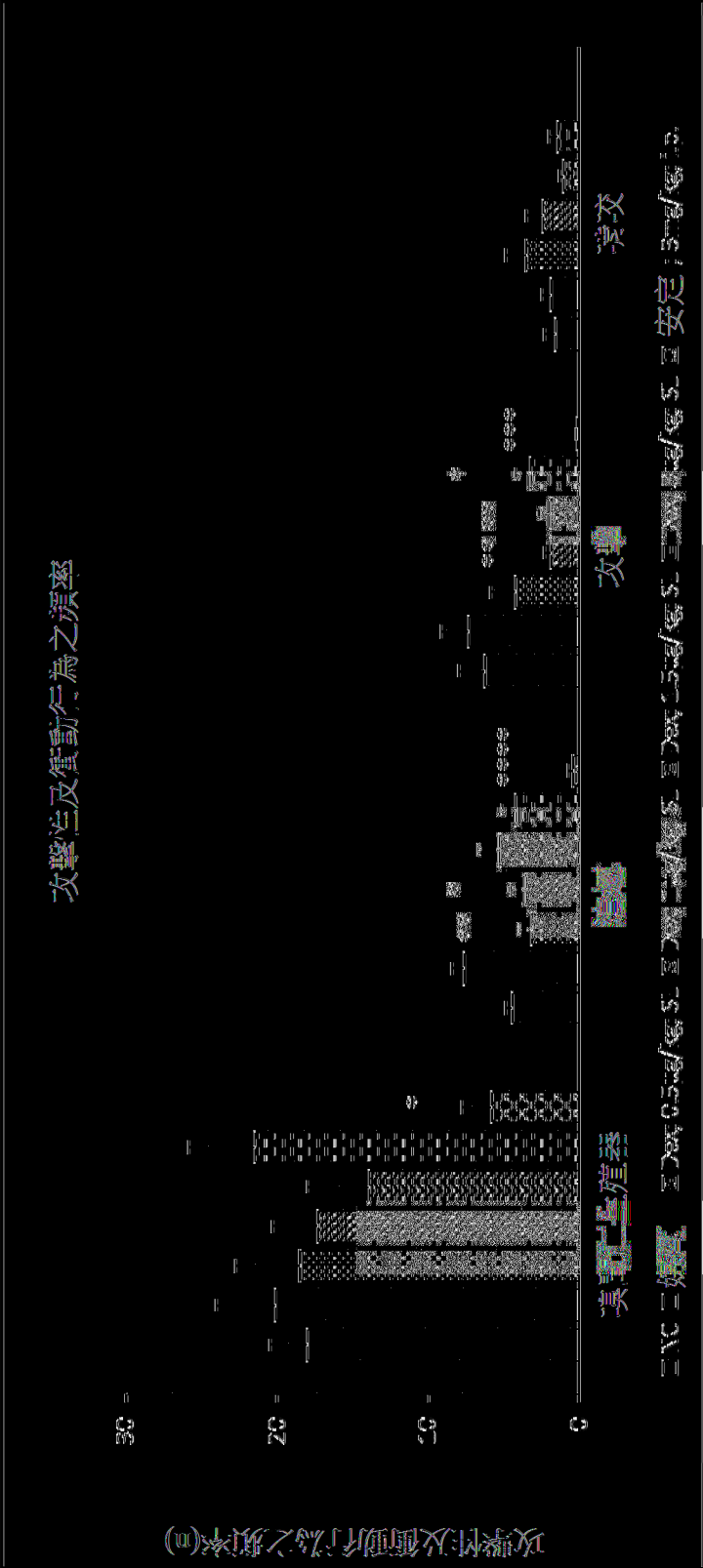
如請求項1或5之用途，其中該個體具有躁鬱症。

【請求項20】

如請求項1或5之用途，其中該個體具有癡呆症。



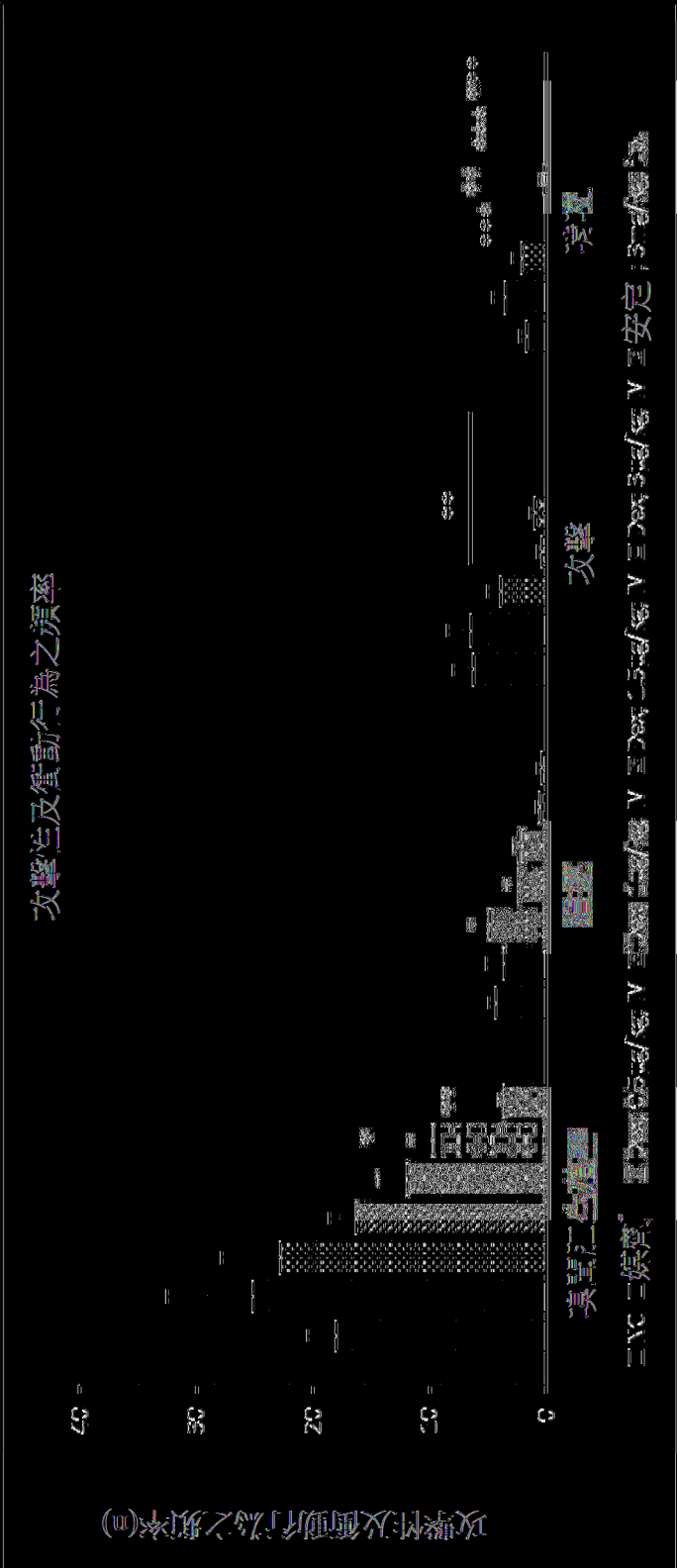
(圖1A)



(Figure 1B)



(圖 11D)

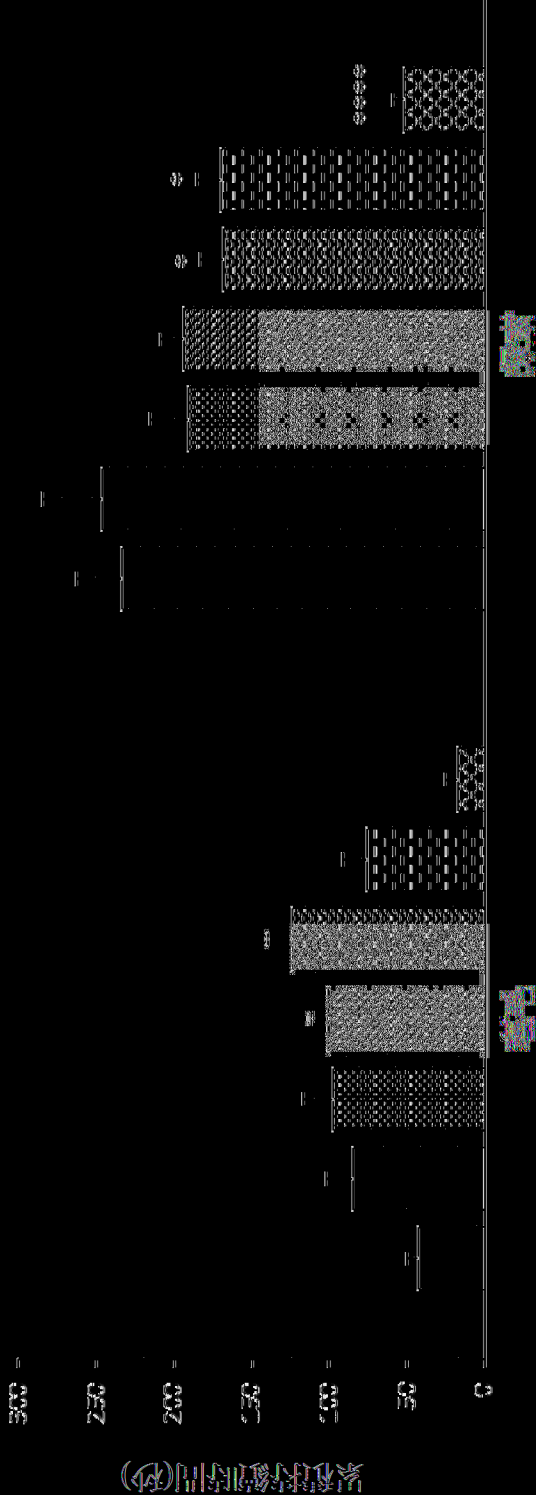




(F-42A)



主成分為之累積貢獻率圖



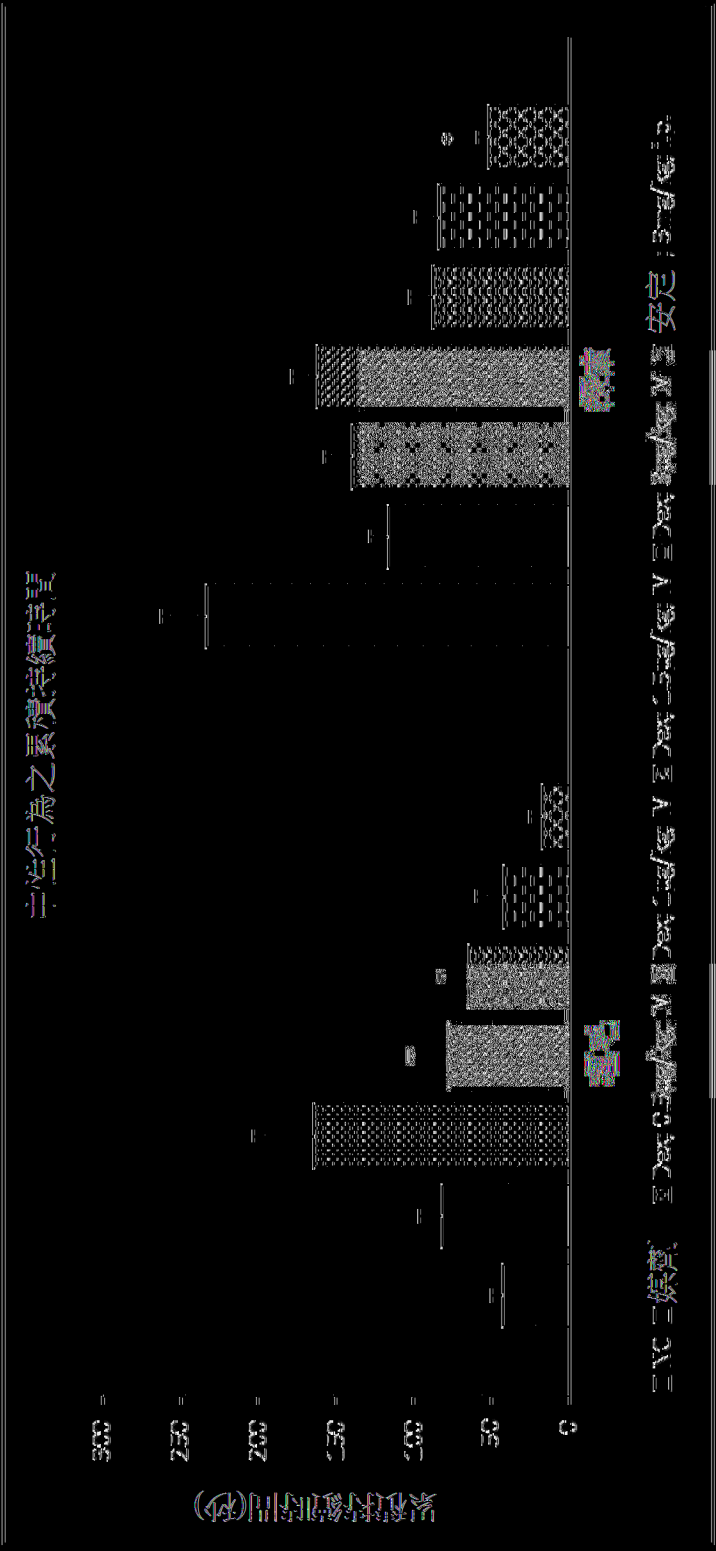
VC = 煤質, Dex 35mp/kg, Dex 25mp/kg, Dex 15mp/kg, Dex 5mp/kg, 安定, 35mp/kg, 25mp/kg, 15mp/kg, 5mp/kg

(圖3A)

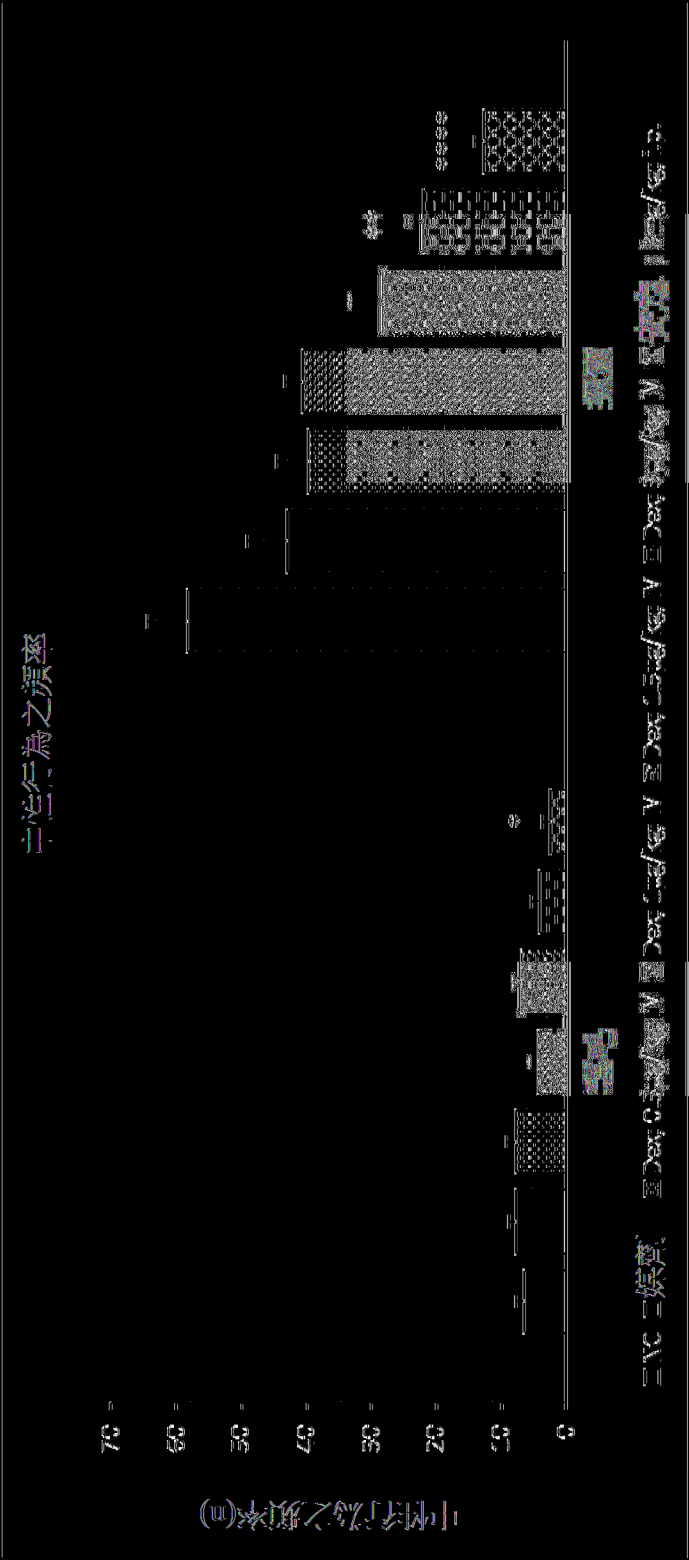




(圖3C)

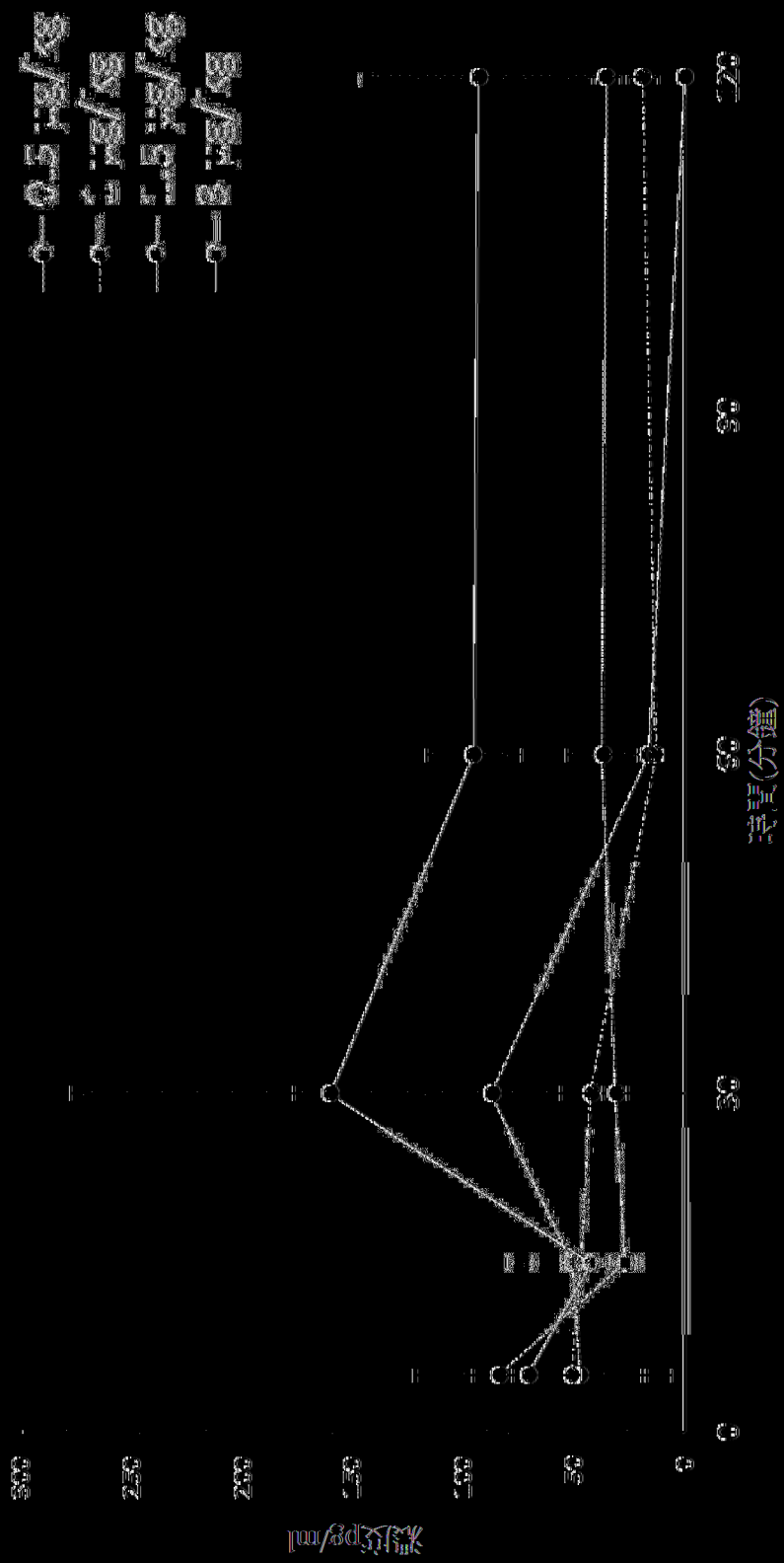


(E3D)



(b) 主成分為之頻率





[(圖4A)]

