



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0084186  
(43) 공개일자 2023년06월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4174 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/4174 (2013.01)  
A61K 9/006 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7013556
- (22) 출원일자(국제) 2021년10월08일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년04월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/054171
- (87) 국제공개번호 WO 2022/076818  
국제공개일자 2022년04월14일
- (30) 우선권주장  
63/089,135 2020년10월08일 미국(US)

- (71) 출원인  
바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드  
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브 555
- (72) 발명자  
유카 프랭크  
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브 555 바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드 내  
라이징어 로버트  
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브 555 바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유한)케이비케이

전체 청구항 수 : 총 63 항

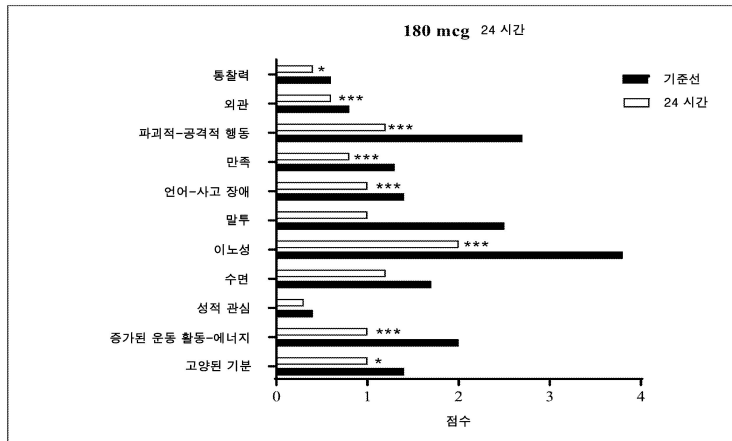
(54) 발명의 명칭 **텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 사용한 양극성 장애 및 정신병의 치료**

(57) 요약

본원은 텍스메테토미딘을 투여함으로써 양극성 장애 및 정신병을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 개시한다. 방법 및 조성물은 대상체의 조증, 경조증, 정신병 및 우울증을 경감시켜, 개선된 치료적 결과를 제공한다.

대표도

도 1: 180 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 설하 필름의 투여 후 24 시간째에 양극성 장애 환자에서의 YMRS 척도의 개선. 별표는 24 시간째에 위약 대비 유의성을 나타냈다. \*p<0.05; \*\* p<0.01 및 \*\*\* p<0.005



(52) CPC특허분류

*A61P 25/18* (2018.01)

*A61P 25/24* (2018.01)

(72) 발명자

**드 비보 마이클**

미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브  
555 바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드 내

**포스트마 프리소**

미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 롱 워프 드라이브  
555 바이오엑셀 테라퓨틱스 인코포레이티드 내

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

조증 또는 경조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증 또는 경조증을 치료하는 방법으로서,  
비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법으로서,  
비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

조증 또는 경조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증 또는 경조증을 치료하는 방법으로서,  
비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 4

정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법으로서,  
비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드인, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 100  $\mu\text{g}$ 인, 방법.

**청구항 10**

제1항 및 제3항에 있어서,

상기 조증 또는 경조증이 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 방법.

**청구항 11**

제2항 및 제4항에 있어서,

상기 정신병이 주요 우울증, 바람직하게는 정신편열증을 갖는 대상체에서 치매 또는 기분 장애를 포함하여, 정신편열증, 양극성 질병, 섬망, 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 방법.

**청구항 12**

제2항 및 제4항에 있어서,

상기 정신병이 물질 남용 금단과 연관되고, 물질이 알콜 또는 오피오이드인, 방법.

**청구항 13**

제1항, 제3항, 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 급성 조증, 재발성 조증, 또는 둘 모두의 에피소드로 고통받는, 방법.

**청구항 14**

제2항, 제4항 내지 제9항, 제11항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 급성 정신병, 만성 정신병, 또는 둘 모두의 에피소드로 고통받는, 방법.

**청구항 15**

제1항, 제3항, 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 경조증, 불쾌 조증, 혼합 조증, 우울 에피소드와 연관된 조증 또는 이들의 조합으로 고통받는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 17**

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 구강점막 투여가 설하 또는 혀측인, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제, 필름, 스프레이, 겔 또는 점적제의 형태로 설하 투여되는, 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 필름의 형태로 투여되는, 방법.

**청구항 20**

제18항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 스프레이의 형태로 투여되는, 방법.

**청구항 21**

제18항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제의 형태로 투여되는, 방법.

**청구항 22**

제18항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 겔의 형태로 투여되는, 방법.

**청구항 23**

제18항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 점적제의 형태로 투여되는, 방법.

**청구항 24**

제17항에 있어서,

상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제, 필름, 스프레이, 겔 또는 점적제의 형태로 협측으로 투여되는, 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 필름의 형태인, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 유의한 진정을 유발하지 않고 치료되는, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체가 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 치료되는, 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 내지 6 회 투여되는, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 매일 1 회 투여되는, 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 적어도 1 주, 2 주, 3 주, 1 개월, 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개

월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여되는, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  
 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 야간에 투여되는, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서,  
 필요에 따라 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 주간 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서,  
 상기 필요에 따라 투여된 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 것이 야간 용량과 상이한 용량인, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서,  
 상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 야간에 120  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 35**

제33항에 있어서,  
 상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 야간에 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 36**

양극성 장애 또는 다른 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 조증에서의 YMRS 점수 감소를 달성하는 방법으로서,  
 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 매일 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 1 개월 이상 동안 투여하는 단계를 포함하며, YMRS 점수 감소는 적어도 약 30% 내지 약 50%인, 방법.

**청구항 37**

정신분열증 또는 다른 신경학적 장애 (예를 들어, 신경정신과 장애, 신경퇴행성 장애 등등)를 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 정신병에서의 PANSS 점수 감소를 달성하는 방법으로서,  
 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 매일 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 1 개월 이상 동안 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있고, PANSS 점수 감소는 기준선 점수로부터 적어도 약 20% 내지 약 50%인, 방법.

**청구항 38**

제36항 및 제37항에 있어서,  
 상기 지속된 기간이 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간, 또는 약 24 시간인, 방법.

**청구항 39**

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증의 치료를 위한 약학 조성물로서,

상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 약학 조성물.

**청구항 40**

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병의 치료를 위한 약학 조성물로서,

상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 약학 조성물.

**청구항 41**

제39항 또는 제40항에 있어서,

텍스메테토미딘이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드로서 존재하는, 약학 조성물.

**청구항 42**

제39항 내지 제41항에 있어서,

상기 조성물이 구강점막 (설하 또는 협측) 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.

**청구항 43**

제42항에 있어서,

상기 조성물이 정제, 필름, 스프레이, 겔 또는 점적제의 형태로 설하 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.

**청구항 44**

제42항에 있어서,

조성물이 필름, 패치 또는 정제의 형태로 협측 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.

**청구항 45**

제43항 또는 제44항에 있어서,

필름의 형태인, 약학 조성물.

**청구항 46**

제39항에 있어서,

상기 조증이 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 약학 조성물.

**청구항 47**

제40항에 있어서,

정신병이 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 약학 조성물.

**청구항 48**

제40항에 있어서,

상기 정신병이 물질 남용 금단 (예컨대, 알콜, 오피오이드 또는 기타 물질 남용 금단)과 연관되는, 약학 조성물.

**청구항 49**

제39항 또는 제40항에 있어서,

상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 근육내 경로로 투여되는, 약학 조성물.

**청구항 50**

제49항에 있어서,

상기 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 100  $\mu\text{g}$ 인, 약학 조성물.

**청구항 51**

조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 설하 필름 조성물로서,

- i. 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- ii. 하나 이상의 수용성 중합체 및
- iii. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하며,

상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 설하 필름 조성물.

**청구항 52**

정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하기 위한 설하 필름 조성물로서,

- i. 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- ii. 하나 이상의 수용성 중합체 및
- iii. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하며,

상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 설하 필름 조성물.

**청구항 53**

제51항 또는 제52항에 있어서,

텍스메테토미딘이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드로서 존재하는, 필름 조성물.

**청구항 54**

제51항 또는 제52항에 있어서,

투여량 유닛의 형태이고, 유닛당 존재하는 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 0.5  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ 인, 필름 조성물.

**청구항 55**

제54항에 있어서,

상기 투여량이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 인, 필름 조성물.

**청구항 56**

제51항 또는 제52항에 있어서,

상기 필름이 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 필름 조성물.

**청구항 57**

제56항에 있어서,

상기 추가적인 치료제가 동시에, 순차적으로 또는 적절한 기간으로 분리되어 투여되는, 필름 조성물.

**청구항 58**

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ , 임의로 대상체에

약 100 µg 내지 약 300 µg의 범위로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 기분을 안정화시키는 방법으로서,  
 대상체는 양극성 1 장애를 갖고;  
 대상체는 조증을 가지며,  
 대상체는 불안해하지 않는, 방법.

**청구항 59**

제51항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,  
 일일 제1 용량이 아침에 투여되고, 일일 제2 용량이 저녁에 투여되는, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서,  
 하나 이상의 용량이 약 120 µg 또는 약 180 µg인, 방법.

**청구항 61**

텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에 약 10 µg 내지 약 300 µg, 임의로 대상체에 약 100 µg 내지 약 300 µg의 범위로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 기분을 안정화시키는 방법으로서,  
 대상체는 양극성 2 장애를 갖고;  
 대상체는 경조증을 가지며,  
 대상체는 불안해하지 않는, 방법.

**청구항 62**

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,  
 일일 제1 용량이 아침에 투여되고, 일일 제2 용량이 저녁에 투여되는, 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서,  
 하나 이상의 용량이 약 120 µg 또는 약 180 µg인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2020년 10월 8일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/089,135호의 우선권을 주장하며, 이의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 인용된다.

[0003] 본원은 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)와 연관된 조증, 경조증, 혼합 조증, 불쾌 조증 또는 우울증을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법을 개시한다.

[0004] 개시내용은 또한 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)와 연관된 정신병을 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 조울증, 조울증 장애 또는 양극성 정동 장애로서 또한 알려진 양극성 장애는 임상적으로 조증 또는 더 경증인 경우 경조증으로서 지칭된 비정상적으로 고양된 기분의 하나 이상의 에피소드의 존재로 정의되는 기분 장애의 카테고리를 설명하는 정신과 진단이다. 조증 에피소드를 경험하는 개인은 또한 일반적으로 우울 에피소드 또는 증상, 또는 조증 및 우울증 둘 모두의 특징이 동시에 존재하는 혼합 에피소드를 경험한다. 우울증 및 조증의 둘

모두의 증상의 동시 존재뿐만 아니라 단순히 이노성을 동반하는 우울증 증상은 종종 불쾌감 또는 불쾌 기분이라고 한다. 불쾌 기분 상태는 불량한 결과 및 자살의 위험과 연관되어 있다. 전형적으로 불쾌 기분 상태는 주요 우울 에피소드 (우울증) 또는 혼합 기분 상태를 동반한 양극성 장애 (조증의 진단의 기준을 충족하는 수준까지 올라가지 않는 조증의 증상을 동반한 주요 우울 에피소드의 증상)와 연관되어 있다. 조증의 기분 장애는 정신과적 증상과 연관될 수 있다. 주요 우울 장애뿐만 아니라 양극성 장애, 예컨대, 극심한 조증 에피소드는 사람의 정상적인 판단력을 손상시킬 수 있으며, 때로는 망상 및 환각과 같은 정신과적 증상을 야기할 수 있다.

[0006] 조증 에피소드는 전형적으로 수일 내지 수주의 기간에 걸쳐 나타나지만, 몇 시간 내에, 보통 이른 아침 시간에 발병할 수 있다. 우울증 또는 조증의 치료되지 않은 에피소드는 짧게는 몇 주일 수 있거나, 길게는 8 내지 12 개월 동안 지속될 수 있다. 드문 경우에, 환자는 끊임없는 지속적인 경과를 갖는다. 급성 조증 및 혼합 에피소드는 빈번하게 조증의 행동, 신체적, 기능적 및 인지 교란과 연관되어 있으며, 이들 모두는 중요한 개인적 및 사회적 결과를 가질 수 있다. 대부분의 경우, 양극성 조증은 환자 또는 다른 사람의 즉각적인 안전 및 신속한 증상적 완화를 보장하기 위해 병원 입원을 요구하는 의료 응급상황을 구성한다 (Keck, British Medical Journal, 327 (7422), 1002-3, 2003).

[0007] 양극성 장애는 질병 초기에 며칠에 걸쳐 갑자기 바뀔 수 있는 조증에서 우울 에피소드에 이르는 주기적인 기분 변화를 특징으로 한다. 현재, 양극성 장애는 환자가 우울 에피소드로 재발할 때 항우울제 (트리사이클릭 항우울제 또는 SSRI)를 이용한 보조 치료와 조합된 또는 환자가 조증 에피소드로 재발할 때 항정신병제와 조합된 기분-안정화 요법 (주로 리튬 카보네이트 또는 항-간질제)을 환자에게 유지시킴으로써 치료된다 (Liebermann and Goodwin, Curr. Psychiatry Rep. 2004, 6, 459-465). 그러나, 현재의 요법은 몇 가지 제한과 연관되어 있다. 예를 들어, 리튬의 사용은 혈중 리튬의 적절한 농도를 확립하고 유지시키는 것의 중요성뿐만 아니라 갑상선 기능 저하증, 떨림, 구강 건조, 체중 증가, 증가된 배뇨의 빈도, 메스꺼움, 발기부전, 감소된 성욕, 설사, 신장 비정상, 식욕의 상실, 시각 장애, 발작 및 부정맥을 포함한 과다한 생리적 병태와 연관되는 것을 포함하여 다수의 단점을 갖는다. 추가적으로, 다른 주요 약물인 발프로산의 사용은 간 기능장애와 연관되어 있다. 임의의 부작용이 없는 이러한 병태에서의 개선된 요법을 제공할 필요가 있다.

[0008] 정신병은 합리적 사고 및 지각의 구성요소가 심하게 손상된 정신 상태에 대한 일반적인 정신과 용어이다. 본질적으로, 정신병 에피소드는 현실과 동떨어진 것과 관련되며, 종종 의심, 염려, 무서움, 편집증, 환각 및 망상을 경험하는 것으로서 나타난다. 이는 특히 정신분열증, 양극성 장애 (조울증), 알츠하이머 질환, 치매, 파킨슨 질환, 조증의 임상적 우울증, 및 물질 및/또는 알콜 남용과 연관되어 있다. 정신병을 치료하는 데 이용가능한 약물 (예컨대, 비정형 항정신병제)은 제한된 효능을 가지며, 추체외로 증상을 생산한다.

[0009] 현재 요법의 이러한 부작용 및 제한된 효능의 조합은 조증 에피소드, 예컨대, 예를 들어, 조증 에피소드 및 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증 에피소드, 예컨대, 예를 들어, 조증 에피소드 및 정신병에 대한 개선된 치료적 치료법을 개발하기 위한 방대한 미충족 요구를 자아낸다.

**발명의 내용**

[0010] 본 개시내용의 발명자들은 알파-2 아드레날린 작용제, 특히 텍스메테토미딘 또는 이의 염의 투여가 다양한 신경학적 장애와 연관될 수 있는 병태, 예컨대, 조증 및 정신병의 치료에 대한 특히 안전하고 효과적인 중재임을 예기치 않게 발견하였다. 추가로, 텍스메테토미딘 또는 이의 염은 종래의 항정신병 요법과 연관된 지연성 운동이상증 및 조증과 같은 관련된 부작용이 없기 때문에 의외로 안전하다. 유리하게는, 텍스메테토미딘은 기분 안정화제로서 작용하여, 양극성 환자에서 항-조증 및 항-우울증 효과를 생산한다. 본 개시내용은 경점막 경로를 통한 텍스메테토미딘의 투여가 상기 장애의 치료에서 치료적 유용성을 제공함을 개시한다.

[0011] 본 개시내용은 대상체에 유효량의 알파-2 아드레날린 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

[0012] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 병태와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 병태와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0013] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공된다.

- [0014] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 단일 용량 (예컨대, 1 일 1 회)으로서 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 의미있는 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0015] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 단일 용량 (예컨대, 1 일 1 회)으로서 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다.
- [0016] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 구강점막 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다.
- [0017] 실시양태에서, 구강점막 조성물은 필름, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제 또는 액체 점적제 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 구강점막 조성물은 필름이다. 실시양태에서, 조성물은 설하 필름이다. 실시양태에서, 조성물은 흡입 필름이다.
- [0018] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 불안해한다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다. 양태에서, 대상체는 불쾌감을 가지고 있다. 양태에서, 대상체는 양극성 환자 (1 또는 2)가 우울증의 일부 증상뿐만 아니라 조증의 일부 증상을 경험하는 혼합 조증을 갖는다.
- [0019] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 근육내 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다.
- [0020] 조증을 갖는 양극성 1 환자는 우울증과 함께 순환하는 조증 에피소드를 갖는다. 대조적으로, 양극성 2 환자는 경조증 에피소드로 고통받지만, 양극성 1 및 양극성 2 둘 모두는 우울 에피소드로 순환하는 경향이 있다. (Goodwin & Jameson, 2<sup>nd</sup> Ed. Bipolar Disorders) 조증 및 경조증 기분 에피소드의 진단적 특징은 연관된 수면 교란이다. 환자는 감소된 수면의 필요성을 보고하고 경험하였으며; 종종 밤에 단 몇 시간만 잠을 잔다. 사전의 접근법은 이들 장애와 연관된 불안을 치료하기 위해 텍스메테토미딘을 사용하였으며, 본 개시내용은 근본적인 장애가 비-불안 대상체에서 치료될 수 있음을 처음으로 보여주는 것으로 여겨진다. 유리하게는, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 기분 안정화제로서 사용될 수 있다. 기분 안정화제는 양극성 장애의 고 (조증) 및 저 (우울증)를 감소시키거나 예방하는 의약이다. 기타 기분 안정화제, 예컨대, 리튬 및 발프로산이 알려져 있으며, 전형적으로 항-정신병제, 예컨대, 루라시돈과 공동-투여된다. 그러나, 이러한 접근법은 종종 여기서 추구하는 것과 반대되는 결과인 조증 또는 우울증을 유도하거나 촉진하거나, 이들은 전혀 효과가 없다. 다른 접근법에서, 항-우울제는 양극성 환자에 투여될 수 있다. 다시 말해, 이는 조증을 치료하기보다는 향상시키거나 생산할 수 있다. 게다가, 텍스메테토미딘은 환자에서 우울증을 정상화한다. 마지막으로, 1 주, 1 개월 또는 그 이상과 같

은 연장된 기간에 걸쳐 텍스메테토미딘으로 대상체를 치료한 후, 대상체는 또한 조증 또는 양극성 장애를 치료하기 위한 전통적인 접근법으로는 관찰되지 않는 추가적인 유리한 치료적 이익을 제공하는 개선된 수면 아키텍처를 나타낼 수 있다. 따라서, 텍스메테토미딘은 다른 기분 안정화제보다 우월한데, 왜냐하면 조증이 향상되기 보다는 치료되고, 우울증이 경감되고, 수면 아키텍처가 개선되어 (회복을 위한 깊은 수면에 소요되는 시간 증가 포함), 기분 변경 (기분 안정화); 고양 (조증, 경조증 또는 혼합 조증) 또는 우울증 (우울 에피소드)의 에피소드를 예방하는 데 도움이 될 수 있기 때문이다.

- [0021] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 양극성 장애 II (또한 양극성 장애 2로서 지칭됨)와 연관된 경조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 양극성 장애 II와 연관된 경조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 매일 (예컨대, 1 일 1 회) 야간에 대상체에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 단일 용량으로서 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0022] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 양극성 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 양극성 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 대상체는 불안 상태에 있다.
- [0023] 개시내용은 대상체에 유효량의 알파-2 아드레날린 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.
- [0024] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0025] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 단일 용량으로서 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0026] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하기 위한 구강점막 조성물을 제공한다.
- [0027] 실시양태에서, 구강점막 조성물은 필름, 패치, 로젠지, 젤, 스프레이, 정제, 또는 액체 점적제 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 구강점막 조성물은 필름이다. 실시양태에서, 조성물은 설하 필름이다. 실시양태에서, 조성물은 흡입 필름이다.
- [0028] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 비-불안 상태에 있는 대상체에 매일 투여된다.
- [0029] 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다.
- [0030] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하기 위한 근육내 조성물을 제공한다.
- [0031] 실시양태에서, 정신병은 급성이다. 실시양태에서, 정신병은 만성이다.
- [0032] 실시양태에서, 정신병은 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 질환 병태, 예컨대, 신경정신과 질환 또는 장애; 예를 들어, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애

(예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애), 임의로 치매 또는 기분 장애와 연관되어 있다.

[0033] 실시양태에서, 정신병은 질환의 병태, 예컨대, 물질 남용 장애 (예컨대, 알콜, 오피오이드 및 기타 물질 금단) 와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 정신분열증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 양극성 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 치매와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 파킨슨 질환과 연관되어 있다. 실시양태에서, 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.

[0034] 실시양태에서, 비-불안 상태에 있는 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 흡착으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0035] 실시양태에서, 비-불안 상태에 있는 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 흡착으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0036] 개시내용의 실시양태에서, 구강점막으로 투여된 텍스메테토미딘의 투여량은 편리하게는 약 2 µg 내지 약 300 µg의 범위일 수 있다. 적합한 투여량의 예는 다음을 포함한다: 약 2 µg 내지 약 250 µg, 약 2 µg 내지 약 200 µg, 약 2 µg 내지 약 190 µg, 약 2 µg 내지 약 180 µg, 약 3 µg 내지 약 170 µg, 약 3 µg 내지 약 160 µg, 약 3 µg 내지 약 150 µg, 약 4 µg 내지 약 140 µg, 약 4 µg 내지 약 120 µg, 약 5 µg 내지 약 100 µg, 약 5 µg 내지 약 90 µg, 약 5 µg 내지 약 85 µg, 약 5 µg 내지 약 80 µg, 약 5 µg 내지 약 75 µg, 약 5 µg 내지 약 70 µg, 약 5 µg 내지 약 65 µg, 약 5 µg 내지 약 60 µg, 약 5 µg 내지 약 55 µg, 약 5 µg 내지 약 50 µg, 약 5 µg 내지 약 45 µg, 약 5 µg 내지 약 40 µg, 약 5 µg 내지 약 35 µg, 약 5 µg 내지 약 30 µg, 약 5 µg 내지 약 25 µg, 약 5 µg 내지 약 20 µg, 약 5 µg 내지 약 15 µg, 약 5 µg 내지 약 10 µg, 10 마이크로그램 미만 (예컨대, 약 5, 6, 7, 8, 또는 9 마이크로그램), 약 10 µg, 약 12 µg, 약 14 µg, 약 15 µg, 약 16 µg, 약 18 µg, 약 20 µg, 약 30 µg, 약 50 µg. 용량은 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다. 용량은 약 2 일 이상, 약 3 일 이상, 약 4 일 이상, 약 5 일 이상, 약 6 일 이상, 약 7 일 이상, 약 8 일 이상, 약 9 일 이상, 약 10 일 이상, 약 11 일 이상, 약 12 일 이상, 약 13 일 이상, 약 14 일 이상, 약 15 일 이상, 약 16 일 이상, 약 17 일 이상, 약 18 일 이상, 약 19 일 이상, 약 20 일 이상, 약 21 일 이상, 약 22 일 이상, 약 23 일 이상, 약 24 일 이상, 약 25 일 이상, 약 26 일 이상, 약 27 일 이상, 약 28 일 이상, 약 29 일 이상, 약 30 일 이상, 약 2 개월 이상, 약 3 개월 이상, 약 4 개월 이상, 약 5 개월 이상, 약 6 개월 이상 또는 약 1 년 이상 동안 더 긴 기간 동안 매일 투여될 수 있다. 실시양태에서, 용량이 약 2 주 내지 약 4 주 동안 투여된 후 통상적인 항정신병제 또는 표준 치료 (SOC)가 투여된다.

**도면의 간단한 설명**

[0037] 도 1: 180 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 설하 필름의 투여 후 24 시간제에 양극성 장애 환자에서의 YMRS 척도의 개선을 묘사한다. 별표는 24 시간제에 위약 대비 유의성을 나타냈다. \*p< 0.05; \*\* p< 0.01 및 \*\*\* p< 0.005

도 2a: 항정신병 약물과 유사한 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 (상이한 용량)의 스마트-큐브 시그니처를 묘사한다.

도 2b: 2 개의 알파2-아드레날린성 수용체 작용제 (구안파신 및 클로니딘)의 스마트-큐브 시그니처를 묘사한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0038] 약어:

[0039] mcg 또는 µg - 마이크로그램

[0040] µg - 마이크로그램

[0041] FTD: 전측두엽 치매

[0042] Dex 또는 DEX: 텍스메테토미딘

[0043] DLB: 루이소체를 동반한 치매

- [0044] DT: 봉해 시간
- [0045] FDA: 식품의약국
- [0046] HPC: 하이드록시프로필 셀룰로스
- [0047] HPMC: 하이드록시프로필 메틸셀룰로스
- [0048] IM: 근육내
- [0049] MW: 분자량
- [0050] mm: 밀리미터
- [0051] MACS: 조증 급성 순위평가 척도
- [0052] PEO: 폴리에틸렌 옥사이드
- [0053] PANSS: 양성 및 음성 증후군 척도
- [0054] RASS: 리치몬드 불안 진정 척도
- [0055] SC: 스마트큐브
- [0056] YMRS: 영 조증 순위평가 척도
- [0057] 정의
- [0058] 본원에 사용된 바와 같이, "약"은 표시된 수치의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 특정 양에 대한 수치적 범위가 제공된다. 이들 범위는 그 안의 모든 하위범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 범위 "50 내지 80"은 그 안의 모든 가능한 범위 (예컨대, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70 등)를 포함한다. 또한, 주어진 범위 이내의 모든 값은 이에 의해 포함되는 범위에 대한 엔드포인트일 수 있다 (예컨대, 범위 50-80은 55-80, 50-75 등과 같은 엔드포인트를 갖는 범위를 포함함).
- [0059] 용어 "투여량 형태" 또는 "약학 조성물" 또는 "제형" 또는 "개시내용의 조성물" 및 "조성물"은 달리 상이한 의미를 갖는 것으로 명백히 의도된 경우를 제외하고 상호교환적으로 사용된다.
- [0060] 용어 "단수형"은 해당 엔티티 중 하나 이상을 지칭한다. 이와 같이, 용어 "단수형" (또는 "단수형"), "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 게다가, 부정 관사 "단수형"에 의한 "약제"에 대한 언급은 문맥에서 약제 중 하나 및 단 하나가 있음을 분명히 요구하지 않는 한, 약제 중 하나 초과가 존재할 가능성을 배제하지 않는다.
- [0061] 용어 "포함하다", "포함하는", "비롯하다", "비롯하는", "갖는"은 "포함하나, 이에 제한되지 않음"을 의미한다. 본 발명은 청구범위에 기재된 단계, 요소 및/또는 시약을 적합하게 "포함하거나", "이로 이루어지거나", "본질적으로 이로 이루어질" 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 염"은 약학 문헌에서 일반적으로 사용되는 무-독성으로 알려진 염을 지칭한다. 이러한 염을 형성하기 위해 사용되는 전형적인 무기산은 염산, 하이드로브롬산, 하이드로아이오딕산, 질산, 황산, 인산 및 하이포인산 등을 포함한다. 유기산, 예컨대, 지방족 모노 및 디카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시알칸산 및 하이드록실 알칸디오산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산으로부터 유래된 염이 또한 사용될 수 있다. 바람직한 염은 하이드로클로라이드 (또는 디하이드로클로라이드) 염이다.
- [0063] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 담체로서 사용될 약리학적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "담체" 및 "부형제"는 달리 상이한 의미를 갖는 것으로 명백히 의도된 경우를 제외하고는 상호교환적으로 사용된다.
- [0064] 용어 "유의한 진정이 없음" 등은 환자가 램지 진정 척도에서 수준 3 이하의 진정의 수준을 경험함을 의미한다. 수준 3은 진정되었지만 명령에 반응함을 의미한다. 일부 실시양태에서, 텍스메테도미딘은 -1 ("가벼운 진정")의 리치몬드 불안 진정 척도 (RASS)를 달성하기 위해 투약될 수 있다.
- [0065] 용어 "유효량"은 "치료적 유효 용량" 또는 "치료적 유효량"과 상호교환가능하고, 원하는 효과를 생산하기에 충분한 양을 지칭한다. 유효량은 대상체의 병태의 개선을 유발하기에 충분하다.

- [0066] 특정 질환 또는 장애와 관련하여 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 증상 및/또는 병리를 약화, 개선, 호전 또는 폐지하는 것을 포함한다. 용어 "예방"은 질환, 병태 또는 연관된 증상의 발생을 예방하거나 예를 들어, 개선의 기간 후에 동일한 것의 재발을 예방하는 것을 의미한다.
- [0067] 용어 "조증"은 사람이 불합리한 행복감, 매우 강렬한 기분, 과잉행동 및 망상을 경험하게 하는 심리적 병태를 지칭한다. 조증 (또는 조증 에피소드)은 양극성 장애의 일반적인 증상이다. 상이한 형태의 조증은 짧은 기간 (보통 며칠) 동안 지속되는 "경조증"이라고 한다. DSM-5 기준에 따르면, 경조증은 유의한 기능 장애가 없다는 점에서 조증과 구별되며; DSM-5 정의에 따르면 조증은 유의한 기능 장애를 포함하며 정신병적 특징부를 가질 수 있다. 조증을 갖는 환자는 또한 장애의 주기적인 성질을 반영하는 조증 에피소드를 갖는다고 말할 수 있다.
- [0068] 용어 "정신병"은 정신에 영향을 미치는 병태의 범위를 지칭하며, 이는 현실과 약간 동떨어져 있다. 정신병은 사람의 지각, 생각, 신념 및 행동의 유의한 변화를 특징으로 한다. 증상은 망상 (잘못된 신념) 및 환각 (다른 사람이 보거나 듣지 못하는 것을 보거나 듣는 것)을 포함할 수 있다. 정신병은 정신분열증, 외상-후 스트레스 장애(PTSD) 및 정신분열정동 장애뿐만 아니라 양극성 I 장애의 조증 단계를 포함한 다수의 건강 병태와 연관된 증상이다.
- [0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 바람직하게는 인간 환자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유류, 예컨대, 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영양류를 포함한 임의의 동물일 수 있다.
- [0070] 용어 "구강점막"은 구강 점막, 특히 구강 및/또는 인두에 대한 투여를 의미한다. 구강점막 투여는 설하 및 협측 경로를 포함한다.
- [0071] 용어 "설하"는 "혀 아래"를 의미하고, 혀 아래의 혈관을 통해 물질을 투여하는 방법을 지칭한다. 설하 흡수는 고도로 혈관화된 설하 점막을 통해 발생하며, 이는 물질이 혈액 순환에 직접 접근할 수 있게 하여, 위장관 영향과 무관하게 직접적인 전신 투여를 제공하고 바람직하지 않은 일차-통과 간 대사를 방지한다.
- [0072] 용어 "협측"은 잇몸 및 내순 또는 뺨에 대한 투여량 형태의 투여를 의미한다.
- [0073] 본원에서 용어 "필름"은 직사각형, 정사각형 또는 다른 원하는 형상을 포함하는 임의의 형상의 박막을 포함한다. 필름은 환자의 설하로 편리하게 배치될 수 있도록 임의의 원하는 두께 및 크기일 수 있다. 예를 들어, 필름은 약 20 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터의 두께를 갖는 박막일 수 있거나, 약 20 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터의 두께를 갖는 두꺼운 필름일 수 있다. 실시양태에서, 필름은 약 1000 밀리미터 초과 두께를 가질 수 있다.
- [0074] 용어 "용해가능한"은 본원에서 필름이, 예컨대, 구강 점막에 투여한 이후 약 20 분 이상 이내에 용이하게 붕괴됨을 의미한다. 붕괴는 점막 표면 상의 타액 및/또는 기타 수성 재료에 의해 달성된다.
- [0075] 본원에서 용어 "점막접착"은 구강 내 점막과 같은 점막에 대한 접착을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0076] 용어 "점막접착제"는 생체내에서 점막 조직 표면에 접착되는 특성을 지칭한다. 이러한 접착은 투여량 형태를 점액막에 점착성으로 국소화하고 점액막으로부터 점막접착성 재료를 분리하기 위해 힘의 인가를 필요로 한다.
- [0077] 본원에 사용된 바와 같은 "치료적"은 문맥에 따라 치료 및/또는 예방을 지칭한다.
- [0078] 용어 "신경퇴행성 장애"는 신경퇴행을 특징으로 하는 질환을 의미하며, 알츠하이머 질환, 전두측두엽 치매 (또는 픽병), 치매 (예컨대, 루이소체를 동반한 치매, 혈관성 치매), 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 파킨슨 질환, 혈관 인지 장애, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 다계통 위축증, 진행성 핵상 마비 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS 또는 루게릭병)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0079] 용어 "신경정신과 장애"는 정신분열증, 양극성 질환 (예컨대, 양극성 장애 1 또는 2), 순환기질, 우울증 (양극성 장애 및 주요 우울 장애에서의 주요 우울 에피소드) 및 섭망을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0080] "오피오이드 또는 알콜 또는 물질 금단"은 오피오이드 또는 알콜 또는 기타 약물 물질의 갑작스러운 제거 또는 정규 투여량의 급격한 감소와 함께 나타나는 다양한 징후 및 병을 지칭한다. 신체적 증후는 발한, 메스꺼움, 하품, 오한, 설사, 유두 확장, 입모, 빈맥, 증가된 혈압, 통증에 대한 과민증, 위경련 및 근육 경련을 포함할 수 있다.
- [0081] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "수용성 중합체"는 (i) 물에서 적어도 부분적으로 가용성이고, 바람직하게는 물

에서 완전히 또는 주로 가용성인 중합체, 및/또는 (ii) 물을 흡수하는 중합체를 지칭한다. 물을 흡수하는 중합체는 본원에서 물-팽윤가능한 중합체로서 지칭된다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "중합체 매트릭스 내에 배치된"은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 고체 중합체 매트릭스 필름 조성물의 형성 전에 중합체 용액 내로 직접 혼입됨을 의미한다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "중합체 매트릭스의 표면 상에 증착된"은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 고체 중합체 매트릭스의 제조와 별도로 액체 조성물로서 제형화되고, 고체 중합체 상에, 예컨대, 하나 이상의 마이크로-증착물로서 증착되어, 이를 건조하거나 이가 건조됨을 의미한다. 건조된 생성물은 때때로 "마이크로-증착된 매트릭스 필름"으로서 본원에 지칭된다. 약물 액체 제형은 용액, 에멀전, 현탁액 또는 분산액을 포함하는 임의의 형태일 수 있다.

[0084] 용어 "유닛 용량", "유닛 투여량" 또는 "유닛 투여량 형태"는 소정량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 물리적으로 별개인 유닛을 의미한다.

[0085] 용어 "비경구"는 피부 또는 점액성 막의 하나 이상의 층 아래에서의 주사에 의한 약물의 투여를 지칭하며, 예를 들어, 피하, 정맥내, 복강내 또는 근육내 주사를 포함할 수 있다.

[0086] 용어 "임상적으로 유의한 심혈관 효과"는 본원에서 심혈관 부작용을 처리하기 위해 의학적 개입이 필요한 정도로 혈압 (저혈압) 및/또는 심박수 (서맥)를 낮추는 것을 의미하며, 여기서 용어 "의학적 개입"은 액체, 예컨대, 에너지 드링크를 투여하는 것보다 더 심각한 개입을 의미한다.

[0087] **활성제**

[0088] 텍스메테토미딘은 IUPAC 명칭 (+) 4-(S)-[1-(2,3-디메틸페닐)에틸]-1H-이미다졸을 갖는다. 모노하이드로클로라이드 염은 주로 집중 케어 환경에서 치료하는 동안 환자를 진정시키기 위한 의약으로서 사용되거나, 수술 및 기타 절차 전에 및/또는 동안에 환자를 진정시키기 위해 사용된다. 이러한 의약은 현재 등록 상표명 "PRECEDEX"로 판매되고 있다.

[0089] 본원에서 사용될 수 있는 텍스메테토미딘의 약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 인간에 투여하기 위해 미국 FDA 또는 기타 적절한 해외 또는 국내 기관에 의해 승인되었거나 승인될 수 있는 임의의 적합한 염을 포함한다. 적합한 약학적으로 허용가능한 염의 비-제한적인 예는 무기산, 예컨대, 염산, 하이드로브롬산, 질산, 탄산, 모노하이드로탄산, 인산, 모노하이드로젠 인산, 디하이드로젠 인산, 황산, 하이드로젠 황산 및 하이드로아이오딕산의 염을 포함한다. 다른 예는 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 젯산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 시트르산, 타르타르산 및 메탄설포산을 포함하는 무-독성 유기산으로부터 유래된 염, 또는 이들 산성 염의 조합을 포함한다. 예시적인 염은 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드, 텍스메테토미딘 하이드로브로마이드, 텍스메테토미딘 설페이트, 텍스메테토미딘 설포네이트, 텍스메테토미딘 포스페이트, 텍스메테토미딘 니트레이트, 텍스메테토미딘 포메이트, 텍스메테토미딘 시트레이트, 텍스메테토미딘 타르트레이트, 텍스메테토미딘 말레이트, 텍스메테토미딘 벤조에이트, 텍스메테토미딘 살리실레이트 또는 텍스메테토미딘 아스코르베이트 등을 포함한다. 다른 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중수소화된 형태가 포함될 수 있다.

[0090] **II. 투여량**

[0091] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 약 10 µg 내지 약 405 µg, 약 0.5 µg 내지 약 300 µg의 범위이다. 적합한 투여량의 예는 다음을 포함한다: 약 0.5 µg 내지 약 280 µg, 약 1 µg 내지 약 270 µg, 약 1 µg 내지 약 260 µg, 약 1 µg 내지 약 250 µg, 약 1 µg 내지 약 240 µg, 약 1 µg 내지 약 230 µg, 약 1 µg 내지 약 220 µg, 약 1 µg 내지 약 210 µg, 약 1 µg 내지 약 200 µg, 약 1 µg 내지 약 190 µg, 약 1 µg 내지 약 180 µg, 약 1 µg 내지 약 170 µg, 약 1 µg 내지 약 160 µg, 약 1 µg 내지 약 150 µg, 약 1 µg 내지 약 140 µg, 약 1 µg 내지 약 130 µg, 약 1 µg 내지 약 120 µg, 약 1 µg 내지 약 110 µg, 약 1 µg 내지 약 100 µg, 약 3 µg 내지 약 90 µg, 약 3 µg 내지 약 80 µg, 약 3 µg 내지 70 µg, 약 3 µg 내지 약 60 µg, 약 3 µg 내지 50 µg, 약 3 µg 내지 약 40 µg, 약 3 µg 내지 약 35 µg, 약 5 µg 내지 약 35 µg, 약 10 µg 내지 약 50 µg, 약 10 µg 내지 약 40 µg, 약 10 µg 내지 약 35 µg 또는 약 15 µg 내지 35 µg. 용량은 1 일 2 회, 3 회, 4 회, 5 회 또는 6 회를 포함하여 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다.

[0092] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 405 µg, 약 10 µg

내지 약 400 µg, 약 10 µg 내지 약 350 µg, 약 10 µg 내지 약 300 µg, 약 10 µg 내지 약 270 µg, 약 20 µg 내지 약 240 µg, 약 30 µg 내지 약 180 µg, 약 40 µg 내지 약 140 µg, 약 50 µg 내지 약 120 µg, 약 60 µg 내지 약 120 µg, 약 70 µg 내지 약 100 µg, 약 80 µg 내지 약 100 µg, 약 100 µg 내지 약 200 µg, 약 120 µg 내지 약 200 µg, 또는 약 120 µg 내지 약 180 µg의 용량으로 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 405 µg, 약 10 µg 내지 약 400 µg, 약 10 µg 내지 약 350 µg, 약 10 µg 내지 약 300 µg, 약 10 µg 내지 약 270 µg, 약 20 µg 내지 약 240 µg, 약 30 µg 내지 약 180 µg, 약 40 µg 내지 약 140 µg, 약 50 µg 내지 약 120 µg, 약 60 µg 내지 약 120 µg, 약 70 µg 내지 약 100 µg, 약 80 µg 내지 약 100 µg, 약 100 µg 내지 약 200 µg, 약 120 µg 내지 약 200 µg, 또는 약 120 µg 내지 약 180 µg의 용량으로 근육내 투여될 수 있다.

[0093] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 (µg 단위)의 용량으로 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 또는 근육내로 투여될 수 있다: 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 205, 약 210, 약 215, 약 220, 약 225, 약 230, 약 235, 약 240, 약 245 또는 약 250. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름으로서 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여될 수 있다. 필름은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 인용되는 미국 특허 제10,792,246호에 기재된 필름일 수 있다. 실시양태에서, 필름은 약 10 µg 내지 약 405 µg 또는 약 100 µg 내지 약 200 µg을 포함하는 단일 유닛 용량으로서 투여된다. 실시양태에서, 각각의 유닛은 마이크로-증착된 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 하나 이상의 스폿을 함유한다. 실시양태에서, 각각의 유닛은 마이크로-증착된 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 2 개 이상의 스폿을 함유한다. 예를 들어, 120 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 유닛 용량을 갖는 필름의 경우, 필름은 120 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함하는 하나의 마이크로-증착된 스폿을 가질 수 있거나, 이는 60 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함하는 2 개의 마이크로-증착된 스폿을 가질 수 있다. 유사하게, 180 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 유닛 용량을 갖는 필름의 경우, 필름은 180 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함하는 하나의 마이크로-증착된 스폿을 가질 수 있거나, 이는 90 µg의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함하는 2 개의 마이크로-증착된 스폿을 가질 수 있다. 실시양태에서, 총 용량을 전달하기 위해 하나 이상의 유닛 용량이 투여된다.

[0094] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 120 µg 및 약 180 µg을 포함하여, 약 120 µg 내지 약 405 µg, 예컨대, 약 120 µg 내지 약 270 µg의 용량으로 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여될 수 있다. 실시양태에서, 이들 용량은 총 용량을 전달하기 위해 하나 이상의 유닛 투여량 형태를 통해 제공될 수 있다. 적합한 용량의 예는 다음을 포함한다 (µg 단위): 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 205, 약 210, 약 215, 약 220, 약 225, 약 230, 약 235, 약 240, 약 245, 약 250, 약 255, 약 260, 약 265, 약 270, 약 275, 약 280, 약 285, 약 290, 약 295, 약 300, 약 305, 약 310, 약 315, 약 320, 약 325, 약 330, 약 335, 약 340, 약 345, 약 350, 약 355, 약 360, 약 365, 약 370, 약 375, 약 380, 약 385, 약 390, 약 395, 약 400 및 약 405.

[0095] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 200 µg, 예컨대, 약 120 µg 내지 약 190 µg의 용량으로 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여될 수 있다. 적합한 용량의 예는 다음을 포함한다 (µg 단위): 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195 및 약 200.

[0096] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 200 µg, 예컨대, 약 120 µg 내지 약 190 µg의 용량으로 설하 투여될 수 있다. 적합한 용량의 예는 다음을 포함한다 (µg 단위): 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195 및 약 200.

[0097] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 200 µg, 예컨대, 약 120 µg 내지 약 190 µg의 용량으로 혀측으로 투여될 수 있다. 적합한 용량의 예는 다음을 포함한다 (µg

단위): 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 205, 약 210, 약 215, 약 220, 약 225, 약 230, 약 235, 약 240, 약 245, 약 250, 약 255, 약 260, 약 265, 약 270, 약 275, 약 280, 약 285, 약 290, 약 295 및 약 300.

- [0098] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 190  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 근육내 투여될 수 있다. 적합한 용량의 예는 다음을 포함한다 ( $\mu\text{g}$  단위): 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 200, 약 205, 약 210, 약 215, 약 220, 약 225, 약 230, 약 235, 약 240, 약 245, 약 250, 약 255, 약 260, 약 265, 약 270, 약 275, 약 280, 약 285, 약 290, 약 295 및 약 300.
- [0099] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 180  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0100] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 120  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0101] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 90  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0102] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 60  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0103] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 40  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0104] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)은 약 30  $\mu\text{g}$ 의 양으로 투여된다.
- [0105] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 1 일 2 회 투여될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$  (예컨대, 30  $\mu\text{g}$ , 45  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 또는 90  $\mu\text{g}$ ) 및 야간 동안 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$  (예컨대, 120  $\mu\text{g}$  또는 180  $\mu\text{g}$ )의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ , 및 야간 동안 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ , 및 야간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 1 일 2 회 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 2 회 유닛 용량당 60  $\mu\text{g}$  내지 120  $\mu\text{g}$ 의 총 용량으로서 투여된다. 예를 들어, 60  $\mu\text{g}$ 의 유닛 용량은 아침에 복용되고 다른 60  $\mu\text{g}$ 의 유닛 용량은 저녁 또는 야간에 복용된다.
- [0106] 특정 환자에 투여될 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 예시적인 투여량은 병태의 유형 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 투여될 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 특정 형태, 및 환자를 치료하는 데 사용되는 특정 제형에 따라 달라질 것이다.
- [0107] **III. 약학 조성물**
- [0108] 본 개시내용에 따르면, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 구강점막 (예컨대, 설하 또는 혀측), 경구 및 비경구 등을 포함하는 다양한 경로를 통해 인간 대상체에 투여될 수 있다. 본 개시내용에 따른 사용에 적합한 제형은 하기에 요약되어 있다. 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 추가 제형은 US 10,792,246 호에 기재되어 있으며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 인용된다.
- [0109] 구강점막 제형 (설하 및/또는 혀측 제형)
- [0110] 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 개시내용에 따라 구강점막 투여에 적합한 투여량 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여량 형태는 정제, 분말, 환제, 필름, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리 및 현탁액 등을 포함한다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름 생성물로서 제형화된다.
- [0111] 구강점막 (예컨대, 설하 또는 혀측) 제형에 포함시키기에 적합한 담체는 당, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체,

맥아, 젤라틴, 활석, 칼슘 설페이트, 식물성 오일, 합성 오일, 폴리올, 알긴산, 포스페이트 완충 용액, 유화제, 등장 식염수, 발열원이 없는 물 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 타액에 용이하게 용해되는 담체가 선호될 수 있다.

[0112] 구강점막 (예컨대, 설하 또는 협측) 제형은 또한 다른 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제, 예컨대, 바인더, 윤활제, 희석제, 코팅, 붕괴제, 장벽 층 구성요소, 활택제, 착색제, 용해도 증진제, 겔화제, 충전제, 단백질, 공동-인자, 유화제, 가용화제, 현탁제 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 특정 부형제는, 예를 들어, Rowe et al., Mcgraw Hill에 의해 편집된 Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005에 기재된 바와 같이 당업계에 알려져 있다.

[0113] 필름

[0114] 본 개시내용에 따른 구강점막 (예컨대, 설하 또는 협측) 투여에 적합한 필름은 (i) 중합체 매트릭스 내에 배치되거나, (ii) 중합체 매트릭스의 표면 상에, 예컨대, "위약" 필름의 표면 상에 증착된 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0115] 필름의 중합체 구성요소

[0116] 중합체 구성요소는 필름 매트릭스 내의 및/또는 중합체 표면 상의 약물-함유 증착물 (예컨대, 하나 이상의 액적)의 일부로서 하나 이상의 수용성 중합체일 수 있다. 본 개시내용의 실시양태에서, 중합체 구성요소는 단일 수용성 중합체로 이루어진다. 실시양태에서, 중합체 구성요소는 상이한 분자량을 갖는 동일한 수용성 중합체 중 2 개 이상을 포함하는 2 개 이상의 수용성 중합체로 이루어진다.

[0117] 필름 매트릭스의 중합체 구성요소는 적합한 조성물의 것이고, 구강 점막에서 필름 매트릭스의 신속한 붕괴를 보장하기에 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 중합체 구성요소의 존재는 필름 매트릭스가 약 120 초를 비롯하여, 약 15초 내지 약 180 초, 예를 들어, 약 30 초 내지 약 180 초에 구강점막으로 완전히 붕괴되도록 할 수 있다. 필름 매트릭스의 중합체 구성요소는 또한 필름에 충분한 강도를 제공한다 (즉, 필름은 자가-지지형임).

[0118] 중합체 매트릭스/기관의 표면 상에 증착된 텍스메테토미딘 조성물의 하나 이상의 액적에 존재하는 경우, 중합체 구성요소는 예를 들어, 수용성 중합체 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어질 수 있지만, 상이한 수용성 중합체는 또한 "제1 수용성 중합체" 및 "제2 수용성 중합체"의 정의 하에 이하에서 기재되는 바와 같이 고려된다. 예를 들어, 중합체 구성요소는 상이한 분자량을 갖는 1 개, 2 개 또는 3 개의 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어질 수 있다. 상이한 하이드록시프로필 셀룰로스의 분자량은 편리하게 (i) 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤) (ii) 약 90,000 달톤 내지 약 200,000 달톤 및 (iii) 약 200,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 범위일 수 있다. 2 개 이상의 하이드록시프로필 셀룰로스는 원하는 액적 점도를 달성하기 위해 임의의 적합한 비율로 혼합될 수 있다. 텍스메테토미딘 조성물 용액 또는 현탁액의 점도는 25°C의 온도에서 작은 샘플 어댑터가 있는 Brookfield 점도계를 사용하여 측정될 수 있으며, 약 5 cps 내지 약 3700 cps의 범위일 수 있다. 예를 들어, 약 5 cps 내지 약 500 cps, 약 6 cps 내지 약 200 cps, 약 6 cps 내지 약 100 cps 또는 약 6 cps 내지 약 50 cps의 범위일 수 있다. 본 개시내용의 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물 용액 또는 현탁액의 점도는 25°C 및 약 7 (1/s)의 전단 속도에서 약 6 cps 내지 약 20 cps이다.

[0119] 모놀리식 (즉, 위약 또는 약물-함유) 필름에 존재하는 경우, 중합체 구성요소는 예를 들어, 하나의 수용성 중합체 또는 2 개의 상이한 수용성 중합체로 이루어질 수 있다. 2 개의 상이한 수용성 중합체가 존재하는 경우, 수용성 중합체 중 하나는 동일한 중합체를 포함할 수 있지만, 상이한 분자량의 조합으로서 중합체 구성요소에 존재한다. 예를 들어, 중합체 구성요소는 상이한 분자량을 갖는 1 개, 2 개 또는 3 개의 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어질 수 있지만, 상이한 수용성 중합체는 또한 "제1 수용성 중합체" 및 "제2 수용성 중합체", 예컨대, 폴리에틸렌 옥사이드의 정의 하에 이하에서 기재된 바와 같이 고려된다. 상이한 하이드록시프로필 셀룰로스의 분자량은 편리하게 (i) 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5000 달톤 내지 약 49000 달톤) (ii) 약 90000 달톤 내지 약 200,000 달톤 및 (iii) 약 200,000 달톤 내지 약 500,000 달톤 (예컨대, 약 300000 달톤 내지 약 450000 달톤)의 범위일 수 있다. 2 개 이상의 하이드록시프로필 셀룰로스 (예컨대, 저 분자량 및 고 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스)는 원하는 필름 특성을 달성하기 위해 임의의 적합한 비율로 혼합될 수 있다. 모놀리식 (즉, 위약 또는 약물-함유) 필름 또는 마이크로-증착된 필름 매트릭스 조성물에 존재하는 경우, 중합체 구성요소는 편리하게는 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤), 및/또는 약 90000 달톤 내지 약 200,000 달톤 및/또는 약 200,000 달톤 내지 약 500,000 달톤 (예컨대, 약 300000 달톤 내지 약 450000 달톤)의 분자량을 갖는 하나 이상의 수용성 중합체로 이루어질 수 있다. 구조적으로 상이한 수용성 중합

체가 또한 존재하는 경우, 편리하게는 더 큰 분자량, 예를 들어, 약 500,000 달톤 초과 분자량을 가질 수 있다.

- [0120] 실시양태에서, 개시내용은 다음을 포함하는 약학 필름 조성물을 제공한다: (i) 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; (ii) 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤)의 분자량을 갖는 제1 수용성 중합체 및 약 60,000 달톤 초과 분자량을 갖는 하나 이상의 제2-수용성 중합체로 이루어진 중합체 구성요소; 및 임의로, (iii) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0121] 실시양태에서, 개시내용은 필수적으로 다음으로 이루어진 약학 필름 조성물을 제공한다: (i) 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; (ii) 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤)의 분자량을 갖는 제1 수용성 중합체 및 약 60,000 달톤 초과 분자량을 갖는 하나 이상의 제2-수용성 중합체로 이루어진 중합체 구성요소; 및 임의로, (iii) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0122] 실시양태에서, 개시내용은 다음으로 이루어진 약학 필름 조성물을 제공한다: (i) 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; (ii) 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤)의 분자량을 갖는 제1 수용성 중합체 및 약 60,000 달톤 초과 분자량을 갖는 하나 이상의 제2 수용성 중합체로 이루어진 중합체 구성요소; 및 임의로, (iii) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0123] 하나 이상의 제1 수용성 중합체의 예는 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스 및 상이한 분자량을 갖는 동일한 중합체의 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0124] 하나 이상의 제2 수용성 중합체의 예는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 상이한 분자량을 갖는 동일한 중합체의 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO)는 또한 제2 수용성 중합체로서 본원에 존재할 수 있거나, 이하에서 약학적으로 허용가능한 담체의 예로서, 또는 보다 특히, 점막접착제로서 약학 필름 조성물에서 별도로 기재될 수 있다.
- [0125] 실시양태에서, 전체 필름 조성물에서의 상기 제1 수용성 중합체 대 상기 제2 수용성 중합체(들) (필름에 존재하는 경우 PEO 포함)의 중량비는 약 2:1 내지 약 1:50, 예를 들어, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:11, 약 1:12, 약 1:13, 약 1:14, 약 1:15, 약 1:16, 약 1:17, 약 1:18, 약 1:19, 약 1:20, 약 1:21, 약 1:22, 약 1:23, 약 1:24, 약 1:25, 약 1:26, 약 1:27, 약 1:28, 약 1:29, 약 1:30, 약 1:31, 약 1:32, 약 1:33, 약 1:34, 약 1:35, 약 1:36, 약 1:37, 약 1:38, 약 1:39, 약 1:40 을 비롯하여 약 1:1 내지 약 1:40이다.
- [0126] 실시양태에서, 전체 필름 조성물에서의 상기 제1 수용성 중합체 대 상기 제2 수용성 중합체(들) (필름에 존재하는 경우 PEO 포함)의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:30, 약 1:15 내지 약 1:25 또는 약 1:15 내지 약 1:20이다. 실시양태에서, 약 1:15 내지 약 1:20의 비율은 유익한 기능적 효과를 제공한다.
- [0127] 제1 수용성 중합체/제2 수용성 중합체로 필름에 포함될 수 있거나 이러한 중합체(들)를 대체할 수 있는 다른 수용성 중합체의 예는 포비돈 (폴리비닐피롤리돈), 코포비돈 (N-비닐-2-피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체), 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카복시비닐 공중합체, 폴리텍스트로스, 폴루란, 카복시메틸 셀룰로스, 소듐 알기네이트, 키토산, 크산탄 검, 트라가칸트 검, 구아 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 전분, 카라기난, 젤라틴 및 이들의 혼합물을 포함한다. 존재하는 경우 수용성 중합체 담체를 포함하는 수용성 중합체 구성요소는 편리하게는 건조 중량 기준으로 필름의 중량에 기반하여, 필름 조성물의 약 40% 내지 약 99.8%, 약 50% 내지 약 99.7%, 약 60% 내지 약 99.6%를 포함할 수 있다.
- [0128] 실시양태에서, 필름 조성물을 위한 중합체 구성요소는 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 약 2% 내지 약 15% (예컨대, 총 필름 중량의 약 3% 내지 약 8% w/w)의 양으로 존재하는 제1 수용성 중합체를 포함한다. 이 수용성 중합체는 편리하게는 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤의 분자량을 가질 수 있다. 적합한 이러한 수용성 중합체의 예는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- [0129] 실시양태에서, 저 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스는 총 필름 중량의 약 3% 내지 약 8% w/w로 필름에 존재할 수 있다.
- [0130] 실시양태에서, 하나 이상의 제2 수용성 중합체 (수용성 중합체 담체, 예컨대, 폴리에틸렌 옥사이드 포함)는 예

를 들어, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 약 50 내지 약 98 중량 백분율의 양으로 존재할 수 있다. 하나 이상의 제2 수용성 중합체 각각은 특히 중합체가 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우, 60,000 달톤 초과; 예를 들어, 약 90,000 달톤 내지 약 1,500,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0131] 실시양태에서, 하나 이상의 제2 수용성 중합체는 하나 이상의 제2 수용성 중합체 각각이 약 90,000 달톤 내지 약 200,000 달톤 및/또는 약 200,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 분자량을 갖는 경우, 총 필름 중량의 약 25% 내지 약 40% w/w로 필름에 함께 존재할 수 있으며, 중합체는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 총 필름 중량의 약 50% 내지 약 60% w/w로 필름에 존재할 수 있다.

[0133] 실시양태에서, 필름 조성물을 위한 중합체 구성요소는 저 분자량의 수용성 중합체 (예컨대, 약 60,000 달톤 미만의 분자량을 가짐) 및 하나 이상의 고 분자량의 중합체 (예컨대, 약 60,000 달톤 초과, 폴리에틸렌 옥사이드가 중합체 혼합물에 포함되는 경우 최대 약 1,500,000 달톤 또는 폴리에틸렌 옥사이드가 중합체 혼합물에 포함되지 않은 경우 최대 약 500,000 달톤의 분자량을 가짐)로 이루어진다. 특히 중합체가 하이드록시프로필 셀룰로스 및 폴리에틸렌 옥사이드의 조합인 경우 이러한 중합체 조합은 필름 조성물의 인장 강도 및 약동학에 특정 이점을 부여한다.

[0134] 실시양태에서, 본 개시내용은 (예컨대, 본질적으로 다음으로 이루어지는) 필름 조성물을 제공한다:

[0135] (i) 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0136] (ii) 하나 이상의 수용성 중합체로 이루어진 중합체 구성요소: 및

[0137] (iii) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.

[0138] 실시양태에서, 본 개시내용은 다음을 포함하는 (예컨대, 본질적으로 다음으로 이루어지는) 필름 조성물을 제공한다:

[0139] (i) 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0140] (ii) 다음으로 이루어진 중합체 구성요소: (a) 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤의 분자량을 갖는, 예를 들어, 총 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 약 2 내지 약 15 중량 퍼센트의 하나 이상의 제1 수용성 중합체 (예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물); 및 (b) 60,000 달톤 초과, 예컨대, 100,000 달톤 초과,의 분자량을 갖는, 예를 들어, 총 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 약 50 내지 약 98 중량 퍼센트의 하나 이상의 제2 수용성 중합체 (예컨대, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물); 및

[0141] (iii) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.

[0142] 본 개시내용의 필름에 존재하는 경우 하이드록시프로필 셀룰로스의 분자량은 다양할 수 있으며, 저 분자량의 수용성 중합체 및 하나 이상의 고 분자량의 수용성 중합체 둘 모두로서 존재할 수 있다. 실시양태에서, 분자량은 약 60,000 달톤 미만 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤)일 수 있다. 실시양태에서, 분자량은 약 90,000 달톤 내지 약 200,000 달톤의 범위일 수 있다. 실시양태에서, 분자량은 약 200,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 범위일 수 있다.

[0143] 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하는 필름 조성물의 일부인 경우 하이드록시프로필 셀룰로스는 편리하게는 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 10% 내지 약 90%, 예컨대, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 20% 내지 약 80%, 예컨대, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 20% 내지 약 50%, 예컨대, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 25% 내지 약 45%의 범위로 존재할 수 있다.

[0144] 본 개시내용의 필름에 존재하는 경우 폴리에틸렌 옥사이드의 분자량은 또한 다양할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수용성, 고 분자량의 폴리에틸렌 옥사이드는 예를 들어, 필름의 점막-접착성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 분자량은 약 100,000, 200,000, 300,000, 600,000, 900,000 또는 1,000,000 달톤을 비롯하여 약 100,000 달톤 내지 약 1,500,000 달톤의 범위일 수 있다. 실시양태에서, 중합체

구성요소에서 약 600,000 달톤 내지 약 900,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드와 약 100,000 달톤 내지 약 300,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드의 조합을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

- [0145] 필름 조성물의 일부인 경우 폴리에틸렌 옥사이드는 편리하게는 총 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 30% 내지 약 90%, 예컨대, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 40% 내지 약 85%, 예컨대, 중합체 구성요소의 건조 중량 기준으로 중량 대비 약 55% 내지 약 80%의 범위로 존재할 수 있다.
- [0146] 이러한 필름 조성물은 필름 내에 분산된 약물을 함유하거나, 필름의 표면 상에 마이크로-증착될 수 있다. "위약" 필름의 표면 상에 마이크로-증착되는 경우, 약물은 편리하게는 임의로 하나 이상의 (예컨대, 2 개의) 수용성 중합체 및/또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 액체 담체, 예컨대, 용매 (예컨대, 알콜, 예컨대, 에탄올)에서의 하나 이상의 액적으로서 텍스메테토미딘 조성물의 일부로서 첨가될 수 있다. 적합한 수용성 중합체는 (1) 저 분자량의 수용성 중합체, 예를 들어, 약 60,000 달톤 미만의 분자량 (예컨대, 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤의 분자량)을 갖는 저 분자량의 수용성 중합체 및 임의로 (2) 하나 이상의 (예컨대, 1 개 또는 2 개의) 고 분자량의 수용성 중합체, 예를 들어, 약 60,000 달톤 초과 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체 (예컨대, 약 60,000 달톤 내지 약 150,000 달톤의 분자량, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스 (77,000MW), 하이드록시프로필 셀룰로스 (80,000MW), 하이드록시프로필 셀룰로스 (90,000MW) 또는 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW)) 및/또는 약 60,000 달톤 초과 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체 (예컨대, 약 200,000 달톤 내지 약 900,000 달톤의 분자량, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스 (340,000MW), 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW), 폴리에틸렌 옥사이드 (200,000MW) 또는 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW))를 포함한다. 각각의 수용성 중합체는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드 및 메틸 셀룰로스, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스 및/또는 폴리에틸렌 옥사이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0147] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드, 하이드록시프로필 셀룰로스인 저 분자량의 중합체, 및 에탄올 용매 중의 각각의 하이드록시프로필 셀룰로스인 1 개 또는 2 개의 고 분자량의 중합체를 포함한다.
- [0148] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드), 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW), 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW) 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW) 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.
- [0149] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드), 및 단지 2개의 하이드록시프로필 셀룰로스, 즉 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW) 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW)를 포함한다.
- [0150] 실시양태에서, 증착 조성물은 용액, 에멀전, 현탁액 또는 분산액을 비롯한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘 조성물은 임의로 pH-중화제, 예컨대, 소듐 하이드록시드를 함유하는 에탄올-기반 용액에서 하나 이상의 액적으로서 첨가될 수 있다. 실시양태에서, 필름 기관 표면은 중합체 매트릭스에 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 2 개 이상의 마이크로-증착된 반점 (예컨대, 2 개의 마이크로-증착된 반점)을 함유한다. 증착 용액/현탁액의 점도는 작은 샘플 어댑터가 있는 Brookfield 점도계를 사용하여 25°C에서 측정된 바와 같이 약 6 cps 내지 약 3700 cps의 범위일 수 있다. 예로서, 약 5 cps 내지 약 500 cps, 약 6 cps 내지 약 200 cps, 약 6 cps 내지 약 100 cps 또는 약 6 cps 내지 약 50 cps의 범위일 수 있다.
- [0151] 본 개시내용의 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물의 점도는 25°C 및 약 7 (1/s)의 전단 속도에서 약 6 cps 내지 약 20 cps이다.
- [0152] 용매를 제거하기 위해 건조시킨 후, 필름은 이전에 기재한 바와 같은 텍스메테토미딘 조성물을 갖는 필름 기관 (예컨대, 위약)을 포함하지만, 필름 기관의 표면 상에 증착된 (예컨대, 마이크로-증착된) 용매가 부재하다. 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드)을 함유하는 건조된 조성물은 필름 기관 표면 전체를 덮거나, 필름 기관 표면의 일부만을 덮을 수 있다.
- [0153] 실시양태에서, 건조된 텍스메테토미딘 조성물은 필름 기관 표면 상에 하나 이상의 별개의 약물-함유 액적으로서 나타난다. 대안적으로, 스텐실링은 필름 기관의 표면 상에 약물-함유 조성물의 하나 이상의 정의된 및 별개의 영역을 달성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0154] 실시양태에서, 개시내용은 필름 기관 표면 상에 하나 이상의 별개의 약물-함유 액적을 갖는 필름 기관을 포함하는 건조 필름 생성물을 제공하며, 여기서 이러한 각각의 약물-함유 액적은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로

로 허용가능한 염, 및 다음의 2 가지 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고: HPC-SSL로서 이용가능한 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW) 및 Klucel™ Type JF NF의 상표명으로 시판되는 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW), 여기서 필름 기판은 다음의 3 가지 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다: 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW), 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW) 및 Klucel™ Type GF NF의 상표명으로 시판되는 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW). 실시양태에서, 필름 기판은 또한 Sentry Polyox WSR 205 LEO NF의 명칭 하에 이용가능한 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW)를 포함한다.

[0155] 실시양태에서, 건조 필름 생성물은 다음을 포함하는 증착 조성물 (본원에서 또한 "텍스메테토미딘 조성물"로서 지칭됨)을 포함한다: (i) 증착 조성물의 약 9% 내지 약 50% w/w, 예컨대, 증착 조성물의 약 15% 내지 약 25% w/w로 존재하는 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드; (ii) 증착 조성물의 약 5% 내지 약 85% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW); (iii) 증착 조성물의 약 5% 내지 85% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW); 및 (iv) 증착 조성물의 약 0% 내지 약 65% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW). 필름은 또한 중합체 매트릭스를 포함하며, 여기서 중합체 매트릭스는 다음을 포함한다: (i) 중합체 매트릭스의 약 3% 내지 약 40% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW); (ii) 중합체 매트릭스의 약 3% 내지 약 40% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW); (iii) 중합체 매트릭스의 약 0% 내지 약 30% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW), 및 (iv) 중합체 매트릭스의 약 55% 내지 약 75% w/w로 존재하는 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW).

[0156] 실시양태에서, 건조 필름 생성물 (예컨대, 마이크로-증착된 필름 생성물)은 (i) 총 필름 중량의 약 1% 내지 약 50% w/w로 존재하는 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드; (ii) 총 필름 중량의 약 2% 내지 약 30% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW); (iii) 총 필름 중량의 약 2% 내지 약 30% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW); (iv) 총 필름 중량의 약 10% 내지 약 50% w/w로 존재하는 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW), (v) 총 필름 중량의 약 40% 내지 약 75% w/w로 존재하는 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW) 및 (vi) 임의로 기타 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0157] 실시양태에서, 본원에 개시된 필름은 유리한 특성을 갖는 필름을 제공하기 위해 여러 유형의 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 조합한다. 예를 들어, 필름 조성물은 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW), 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW) 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW) 중 2 개 또는 3 개를 조합하여 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW)는 모놀리식 필름의 일부인 경우 이러한 유형의 HPC에 포함된다.

[0158] 본 개시내용의 특정 필름 조성물에서, 저 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스 (예컨대, 40,000MW)는 총 필름 중량의 약 3% 내지 약 8% (예컨대, 약 5%) w/w로 존재하며, 고 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스 (예컨대, 140,000MW)는 총 필름 중량의 약 3% 내지 약 8% (예컨대, 약 5%) w/w로 존재하고, 고 분자량의 하이드록시프로필 셀룰로스 (예컨대, 370,000MW)는 총 필름 중량의 약 20% 내지 약 40% w/w로 존재하며, 폴리에틸렌 옥사이드 (예컨대, 600,000MW)는 총 필름 중량의 약 40% 내지 약 70% (예컨대, 약 50% 내지 약 60%) w/w로 존재한다. 실시양태에서, 2 종의 고 분자량의 수용성 중합체는 총 필름 중량의 약 25% 내지 약 40% w/w로 함께 존재한다.

[0159] 수용성 중합체의 선택 및 비율은 수 초 내지 수 분 이내, 예컨대, 약 0.25 분 내지 약 15 분에 구강 점막 유체에서 필름 조성물의 완전한 용해를 이뤄내기 위해 이루어질 수 있어, 구강 점막을 통한 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 전달을 보장한다. 예를 들어, 필름 조성물은 약 30 초 내지 약 15 분, 약 1 분 내지 약 10 분, 또는 약 1 분 내지 약 5 분의 기간 동안을 포함하여 최대 약 15 분, 최대 약 10 분, 또는 최대 약 5 분으로 입의 설하 또는 협측 영역에 상주할 수 있다.

[0160] 임의의 약전에 기재된 표준 바스켓 또는 패들 장치는 생체 외 용해 테스트에 사용될 수 있다. 용해 배지의 선택은 본질적으로 싱크 조건 및 약물의 최고 용량에 따라 달라질 것이다. 용해 배지의 온도는  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  및 50 rpm으로 유지되어야 한다 (Bala et al., in Int J Pharm Investigation, vol. 3(2), pages 67-76 참고).

[0161] 본원에 개시된 필름은 약물 효과의 신속한 발현을 촉진하는 여러 기능적 이점을 갖는다. 실시양태에서, 개시내용의 박막 조성물은 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 협측)으로 적용되는 경우, 약 15 초 내지 약 180 초, 약 15 초 내지 약 160 초, 약 25 초 내지 약 150 초, 약 15 초 내지 약 140 초, 약 15 초 내지 약 120 초, 약 40 초 내지 약 120 초, 약 50 초 내지 약 120 초, 예를 들어, 약 120 초의 봉해 시간 (DT)을 갖는다. 이 시간-프레임의 봉해 시간은 약물 효과의 최적의 발현을 제공한다.

[0162] 실시양태에서, 개시내용의 박막 조성물은 필름을 설하 위치에 국소화시키고 용해 전에 효과적인 제거를 감소시

키거나 방지하는 실질적인 이익을 제공하는 점막접착 특성을 갖는다. 이 성질은 특히 불안한 대상체를 포함하는 임상 환경에서 유리하다. 따라서, 실시양태에서, 박막 조성물은 약 50 g 이상, 약 100 g 이상, 약 200 g 이상, 약 300 g 이상, 약 400 g 이상, 약 500 g 이상, 약 600 g 이상, 약 700 g 이상, 약 800 g 이상, 약 900 g 이상, 약 1000 g 이상의 점막접착력 (점막접착 강도 또는 전단 강도)을 갖는다. 실시양태에서, 점막접착력은 약 300 g 내지 약 4000 g, 약 500 g 내지 약 3000 g, 또는 약 1000 g 내지 약 2000 g의 범위이다.

[0163] 필름의 파열 강도는 또한 약물 전달에 기여한다. 개시내용의 특정 박막 조성물은 50 g, 100 g, 200 g, 300 g, 400 g, 500 g, 600 g, 700 g, 800 g, 900 g, 1000 g, 1100 g, 1200 g, 1300 g, 1400 g, 1500 g, 1600 g, 1700 g, 1800 g, 1900 g, 2,000 g, 2,500 g, 3,000 g, 3,500 g, 4,000 g, 4,500 g, 5,000 g, 5,500 g, 6,000 g, 6,500 g, 7,000 g, 7,500 g, 8,000 g, 8,500 g, 9,000 g, 9,500 g, 10,000 g 또는 15,000 g 이상의 파열 강도를 갖는다. 예를 들어, 파열 강도는 약 200 g 내지 약 15000 g, 약 300 g 내지 약 10,000 g, 또는 약 400 g 내지 약 5000 g의 범위일 수 있다.

[0164] 약학적으로 허용가능한 담체

[0165] 필름 조성물은 액체 담체, 향미료, 감미료, 청량제, 항산화제, pH 조정제, 투과 증진제, 점막접착제, 가소제, 증량제, 계면활성제/비-이온성 가용화제, 안정화제, 소포제 또는 안료 등을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 필름 조성물은 산성 완충액 또는 기타 산성제가 실질적으로 없다.

[0166] 액체 담체

[0167] 실시양태에 따르면, 약학적으로 허용가능한 담체는 액체 담체를 포함한다. 액체 담체는 중합체 매트릭스 (약물 함유 또는 위약)의 제조에 유용한 하나 이상의 용매 및 중합체 매트릭스 상의 증착 조성물을 포함한다. 실시양태에서, 용매는 물일 수 있다. 실시양태에서, 용매는 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 부탄올, 벤질 알콜 및 이들의 혼합물을 비제한적으로 포함하는 극성 유기 용매일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 비-극성 유기 용매, 예컨대, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 에틸 아세테이트 및 이들의 혼합물일 수 있다. 특정 용매는 알콜, 특히, 에탄올, 물 및 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, 습식 중합체 매트릭스의 용매 함량은 건조 전에 총 필름 조성물의 총 습윤 중량의 중량 대비 약 30% 이상이다. 후속 건조된 필름 조성물은 바람직하게는 용매의 중량 대비 약 10% 미만, 더 바람직하게는 용매의 중량 대비 약 8% 미만, 보다 더 바람직하게는 용매의 중량 대비 약 6% 미만, 가장 바람직하게는 용매의 중량 대비 약 2% 미만을 함유할 것이다.

[0168] 향미료/감미료/청량제

[0169] 감미료, 향미제, 청량제, 맛-마스킹제 또는 이들의 조합을 필름 조성물에 첨가하여 필름 조성물 맛을 개선시키는 것이 유리할 수 있다. 향미료는 천연 및 합성 향미 액체로부터 선택될 수 있다. 이러한 약제의 예시적인 나열은 휘발성 오일, 합성 향미 오일, 향미 방향족, 오일, 액체, 올레오레진, 또는 식물, 잎, 꽃, 과일, 줄기 및 이들의 조합으로부터 유래된 추출물을 포함한다. 비-제한적인 향미 오일은 다음을 포함한다: 스피어민트 오일, 시나몬 오일, 페퍼민트 오일, 클로브 오일, 베이 오일, 타임 오일, 삼나무 잎 오일, 옥두구 오일, 세이지 오일 및 쓴 아몬드 오일. 실시양태에서, 향미료는 페퍼민트 오일인 NF로서 이용가능한 페퍼민트 오일 향미료이다.

[0170] 최종 생성물에서 원하는 결과를 수득하기 위해 양을 변동시킬 수 있다. 이러한 변동은 과도한 실험의 필요없이 당업자의 역량 내에 있다. 일반적으로, 약 0.1% 내지 약 30 wt%의 양이 향미를 공급하기 위해 필름에 사용할 수 있다. 적합한 감미료는 천연 및 인공 감미료 둘 모두를 포함한다. 적합한 감미료의 비-제한적인 예는 예컨대, 다음을 포함한다: 수용성 감미제, 예컨대, 단당류, 이당류 및 다당류, 예컨대, 자일로스, 리보스, 글루코스 (덱스트로스), 만노스, 갈락토스, 과당 (레볼로스), 수크로스 (당), 고 과당 옥수수 시럽, 말토스, 전화당 (수크로스로부터 유래된 과당 및 글루코스의 혼합물), 부분적으로 가수분해된 전분, 옥수수 시럽 고체 및 디하이드로칼콘; 수용성 인공 감미료, 예컨대, 수용성 사카린 염, 즉, 소듐 또는 칼슘 사카린 염, 사이클라메이트 염 및 자연 발생 수용성 감미료로부터 유래된 수용성 감미료, 예컨대, 예를 들어, 수크랄로스로서 알려진, 일반 당 (수크로스)의 염소화된 유도체. 일 실시양태에서, 감미료는 수크랄로스이다.

[0171] 향미제, 감미료 및 청량제는 통상적인 양으로, 일반적으로 건조 중량 기준으로 필름 중량의 약 0.01% 내지 약 10%, 예컨대, 건조 중량 기준으로 필름 중량의 약 0.1% 내지 약 7%, 예컨대, 건조 중량 기준으로 필름 중량에 기반하여 약 0.1% 내지 약 5%의 최대 총량으로 첨가될 수 있다.

[0172] 다른 맛-마스킹제는, 예를 들어, 중합체, 오일 또는 왁스를 포함한다. 일 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름 조성물의 제형화 전에 맛-마스킹제로 코팅된다. 실시양태에서, 맛-마스

킹제가 활성 성분을 코팅하기 위해 사용되는 경우, 이는 활성 성분을 함유하는 입자 또는 과립의 중량 대비 약 5% 내지 약 80%의 양으로 존재할 수 있다. 실시양태에서, 맛-마스킹제는 활성 성분을 함유하는 입자 또는 과립의 중량 대비 약 25% 내지 약 35%의 양으로 존재한다.

[0173] 항산화제

[0174] 산화적 분해에 대한 필름 조성물의 장기 안정성을 실질적으로 개선시키는 산소 스캐빈저 또는 항산화제의 예는 셀파이트 염, 예컨대, 소듐 셀파이트, 소듐 바이셀파이트, 소듐 메타바이셀파이트, 및 포타슘 및 칼슘의 유사염을 포함한다. 셀파이트 염 (예컨대, 소듐 셀파이트)의 적합한 양은 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 최대 약 5%, 예컨대, 약 0.001% 내지 약 2%이다.

[0175] pH-조정제/pH-중화제

[0176] 구강 점막을 통한 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 흡수는 알칼리성 미세환경인 경우 증가할 수 있다. 예로서, 이는 필름 조성물이 6 초과, 약 6 내지 약 9, 또는 약 6.5 내지 약 8의 pH에서 유지되는 경우 달성될 수 있다. 실시양태에서, 필름은 필름 생성물의 pH를 증가시키는 알칼리성 물질을 포함할 수 있다. pH-조정제/pH-중화제의 비-제한적인 예는 바이카보네이트 (예컨대, 소듐 바이카보네이트), 시트레이트 (예컨대, 포타슘 시트레이트), 카보네이트 (예컨대, 칼슘 카보네이트), 락테이트 (예컨대, 소듐 락테이트), 아세테이트 (예컨대, 칼슘 아세테이트), 알칼리성 완충액 (예컨대, 글리신), 소듐 하이드록시드 또는 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 알칼리성 완충액, 예컨대, 글리신은 pH-중화제의 일 예이다. 필름 조성물에 존재하는 pH-조정제/pH-중화제의 적합한 양은 예를 들어, 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 최대 약 10%, 예컨대, 약 1% 내지 약 5%를 포함한다.

[0177] 투과 증진제

[0178] 구강 점막을 가로지르는 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 흡수를 촉진하는 특정 효과적인 침투 증진제는 알코올을 포함한다. 알코올 침투 증진제, 예컨대, 부탄올은 편리하게는 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 최대 약 10%, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 5%, 예컨대, 약 1% 내지 약 3%의 양으로 필름 조성물에 첨가될 수 있다.

[0179] 점막접착제

[0180] 필름 조성물에 첨가될 수 있는 점막접착제의 예는 소듐 알기네이트, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 구아 검, 폴리 에틸렌 옥사이드, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카라 야 검, 메틸셀룰로스, 레텐 및 트라가칸트 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 점막접착제는 폴리에틸렌 옥사이드이며, 이는 편리하게는 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 총 중량에 기반하여 약 20% 내지 약 90%, 예컨대, 약 40% 내지 약 70%의 양으로 필름 조성물에 첨가될 수 있다.

[0181] 가소제

[0182] 본원에서 효과적으로 이용될 수 있는 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트 및 글리세롤을 포함한다. 선택된 필름-형성 중합체(들) 및 필름 제형의 다른 구성요소에 따라, 필름 조성물에 포함되는 가소제의 적합한 양은 전형적으로 건조 중량 기준으로 필름의 중량에 기반하여 최대 약 10%, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 5%, 예컨대, 약 0.5% 내지 약 5%일 수 있다. 특정 적용을 위해, 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하여 더 큰 분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 활용될 수 있다.

[0183] 충전제:

[0184] 필름 조성물에 첨가될 수 있는 적합한 충전제는 전분, 칼슘 염, 예컨대, 칼슘 카보네이트, 및 당, 예컨대, 락토스, 글루코스, 수크로스, 만노스, 소르비톨, 만니톨, 갈락티톨, 수크랄로스, 트레할로스 및 이들의 조합을 포함한다. 필름 제형에 편리하게 첨가될 수 있는 충전제의 양은 전형적으로 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 최대 약 25%, 예컨대, 약 0.5% 내지 약 20%, 예컨대, 약 1% 내지 약 15%, 예컨대, 약 2% 내지 약 10%이다.

[0185] 계면활성제/비-이온성 가용화제

[0186] 필름은 전형적으로 예를 들어, 비제한적으로 폴록사머, 폴리옥실 수소화된 피마자 오일, 글리세릴 폴리에틸렌 글리콜 옥시스테아레이트, 지방산 글리세릴 폴리글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르 및 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 계면활성제/비-이온성 가용화제를 혼입한다. 필름 조성물에 첨가될 수 있는 계면활성제

(들)의 양은 전형적으로 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 최대 약 5%, 예컨대, 약 0.5% 내지 약 3%, 예컨대, 약 1% 내지 약 3%이다.

[0187] 소포성 구성요소

[0188] 시메티콘은 유용한 소포제 및/또는 탈포제의 예이지만, 다른 소포제 및/또는 탈포제가 적합하게 사용될 수 있다. 소포제 및/또는 탈포제, 예컨대, 시메티콘은 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여 약 0.01% 내지 약 5.0%, 더 바람직하게는 약 0.05% 내지 약 2.5%, 가장 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 1.0%의 양으로 필름 조성물에 첨가될 수 있다.

[0189] 착색료

[0190] 필름 조성물에 포함될 수 있는 색상 첨가제는 식품, 약물 및 화장용 안료 (FD&C), 약물 및 화장용 안료 (D&C), 또는 외용 약물 및 화장용 안료 (Ext. D&C)를 포함한다. 이러한 안료는 염료, 이들의 상응하는 레이크, 및 특정 천연 및 유래된 착색료이다. 색상 첨가제의 특정 예는 건조 중량 기준으로 필름 조성물의 중량에 기반하여, 약 0.001% 내지 약 10%, 예컨대, 약 0.01% 내지 약 3%의 범위의 농도로 첨가된 무기 색소, 예컨대, 철 또는 티타늄의 옥사이드이다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 조성물 (즉, 증착 조성물)에 사용된 안료는 필름 기관 (예컨대, 위약 필름)에 사용된 안료와 상이하다. 모놀리식 필름 및 마이크로-증착된 필름의 필름 기관의 하나의 안료는 에메랄드 그린이며, 패스트 에메랄드 그린 셰이드(Fast Emerald Green Shade) (06507)로서 이용가능하다. 텍스메테토미딘 조성물 (즉, 증착 조성물)의 하나의 안료는 필름 기관의 안료와 상이하다, 예컨대, 블루 (FD&C Blue No. 1으로 이용가능함)이다. 본 개시내용의 필름 실시양태의 실시양태에서, 예를 들어, 위에서 양태 및 실시양태에 기재된 바와 같이, 녹색 색상의 필름 기관 상에 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 2 개의 청색 색상의 마이크로-증착된 반점을 함유하는, 약 180 μg의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 필름이다.

[0191] 본 개시내용의 필름 실시양태의 실시양태에서, 예를 들어, 위에서 양태 및 실시양태에 기재된 바와 같이, 약 120 μg의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 필름이다.

[0192] 실시양태 (A)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:

[0193] (i) 약 180 μg의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염);

[0194] (ii) 하나 이상의 수용성 중합체;

[0195] (iii) 폴리에틸렌 옥사이드, 및 임의로,

[0196] (iv) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.

[0197] 실시양태 (B)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:

[0198] (i) 약 120 μg의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염);

[0199] (ii) 하나 이상의 수용성 중합체;

[0200] (iii) 폴리에틸렌 옥사이드, 및 임의로,

[0201] (iv) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체.

[0202] 실시양태에서, 위의 실시양태 (A) 또는 (B)의 방금-언급된 하나 이상의 수용성 중합체 (ii)는 저 분자량의 수용성 중합체 및 2 개의 고 분자량의 수용성 중합체를 포함하며, 예를 들어, 여기서 저 분자량의 수용성 중합체는 약 5,000 달톤 내지 약 49,000 달톤 (예컨대, 약 40,000 달톤)의 분자량을 갖고, 각각의 고 분자량의 수용성 중합체는 약 60,000 달톤 초과와 분자량을 갖는다 (예컨대, 2 개의 고 분자량의 수용성 중합체 중 하나는 약 140,000 달톤의 분자량을 갖고, 다른 고 분자량의 수용성 중합체는 약 370,000 달톤의 분자량을 가짐). 각각의 수용성 중합체는 일부 실시양태에서, 하이드록시프로필 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 약 600,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0203] 실시양태에서, 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 셀룰로스, 수크랄로스, 페퍼민트 오일, 에메랄드 그린 착색료 및 FD&C 블루 착색료로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어진 약학 필름 조성물을 제공한다.

[0204] 실시양태 (C)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:

- [0205] (i) 약 180  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염);
- [0206] (ii) 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는 저 분자량의 수용성 중합체;
- [0207] (iii) 약 140,000 달톤의 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체;
- [0208] (iv) 약 370,000 달톤의 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체; 및
- [0209] (v) 약 600,000 달톤의 분자량을 갖는 수용성 폴리에틸렌 옥사이드.
- [0210] 실시양태 (D)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:
- [0211] (i) 약 120  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염);
- [0212] (ii) 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는 저 분자량의 수용성 중합체;
- [0213] (iii) 약 140,000 달톤의 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체;
- [0214] (iv) 약 370,000 달톤의 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체; 및
- [0215] (v) 약 600,000 달톤의 분자량을 갖는 수용성 폴리에틸렌 옥사이드.
- [0216] 실시양태 (C) 및 (D)의 방금-언급한 필름의 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 배제한 필름 구성요소는 단일층 필름 기관을 형성하고, (예컨대, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는 저 분자량의 수용성 중합체, 및 약 140,000 달톤의 분자량을 갖는 고 분자량의 수용성 중합체를 포함하는 조성물 내에서) 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름 기관의 표면 상에 존재한다. 각각의 수용성 중합체는 일부 실시양태에서 하이드록시프로필 셀룰로스이다.
- [0217] 실시양태 (E)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:
- [0218] (a) 본질적으로 다음으로 이루어진 조성물:
- [0219] (i) 약 180  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드;
- [0220] (ii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW); 및
- [0221] (iii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW); 및
- [0222] (b) 본질적으로 다음으로 이루어진 필름 기관:
- [0223] (i) 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW);
- [0224] (ii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW);
- [0225] (iii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW); 및
- [0226] (iv) 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW);
- [0227] 여기서 (a) 파트의 조성물은 필름 기관 (b)의 표면 상에 존재한다.
- [0228] 실시양태 (F)에서, 다음을 포함하는 자가-지지형, 용해가능한 필름을 제공한다:
- [0229] (a) 본질적으로 다음으로 이루어진 조성물:
- [0230] (i) 약 120  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드;
- [0231] (ii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW); 및
- [0232] (iii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW); 및
- [0233] (b) 본질적으로 다음으로 이루어진 필름 기관:
- [0234] (i) 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW);
- [0235] (ii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW);
- [0236] (iii) 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW); 및
- [0237] (iv) 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW);

- [0238] 여기서 (a) 파트의 조성물은 필름 기관 (b)의 표면 상에 존재한다.
- [0239] 실시양태 (E) 및 (F)의 방금-언급된 필름의 실시양태에서, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드는 총 필름 중량의 약 0.1% 내지 약 2% w/w로 존재하고, 하이드록시프로필 셀룰로스 (40,000MW)는 총 필름 중량의 약 4% 내지 약 8% w/w로 존재하고, 하이드록시프로필 셀룰로스 (140,000MW)는 총 필름 중량의 약 4% 내지 약 8% w/w로 존재하고, 하이드록시프로필 셀룰로스 (370,000MW)는 총 필름 중량의 약 25% 내지 약 30% w/w로 존재하며, 폴리에틸렌 옥사이드 (600,000MW)는 총 필름 중량의 약 50% 내지 약 60% w/w로 존재한다.
- [0240] 실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 점막접착성 중합체, 및 가소제, 침투 증진제, 착색제, 감미제, 향미제, 맛-마스킹제 또는 타액 자극제 중 하나 이상으로부터 선택된 임의적 부형제를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어진 약학적 협착 필름 조성물을 제공한다. 점막접착성 중합체는 친수성 중합체 및 하이드로겔로부터 선택될 수 있다. 친수성 중합체의 예는 폴리비닐 알콜 [PVA], 소듐 카복시 메틸셀룰로스 [NaCMC], 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로스 [HPMC], 하이드록실 에틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스 [HPC]를 포함한다. 하이드로겔의 예는 카보폴, 폴리아크릴레이트과 같은 음이온성 중합체, 키토산과 같은 양이온성 중합체 및 유드라짓(Eudragit) 유사체와 같은 비-이온성 중합체를 포함한다.
- [0241] 스프레이, 점적제 또는 겔
- [0242] 실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 액체 (중량 대비 약 1% 내지 약 99.995%)를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지는 구강점막 (예컨대, 설하 또는 협측) 투여에 적합한 약학 스프레이 조성물 또는 점적제 조성물을 제공한다. 이러한 액체는 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대한 용매, 공-용매 또는 비-용매일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 액체의 예는 물, 에탄올, 디메틸 설폭사이드, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 글리세린, N-메틸피롤리돈 또는 약학적으로 허용가능한 오일 (예컨대, 대두, 해바라기, 땅콩 등) 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 액체는 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 용해하거나, 이의 안정하고 균질한 현탁액을 생성하거나, 현탁액 또는 용액의 임의의 조합을 형성하도록 선택된다. 이들 성분에 더하여, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 스프레이 또는 점적제 제형은 하나 이상의 부형제, 예컨대, 점도 조정 재료 (예컨대, 중합체, 당, 당 알콜, 검, 점토 및 실리카 등, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 (PVP)); 방부제 (예컨대, 에탄올, 벤질 알콜, 프로필파라벤 및 메틸파라벤); 향미제 (예컨대, 페퍼민트 오일), 감미료 (예컨대, 당, 예컨대, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 말토스, 과당 등), 인공 감미료 (예컨대, 사카린, 아스파탐, 아세설팜, 수크랄로스) 또는 당 알콜 (예컨대, 만니톨, 자일리톨, 락티톨, 말티톨 시럽); 완충액 및 pH-조정제 (예컨대, 소듐 하이드록시드, 시트레이트 및 시트르산); 착색제; 방향제, 킬레이팅제 (예컨대, EDTA); UV 흡수제 및 소포제 (예컨대, 저 분자량의 알콜, 디메티콘)를 포함할 수 있다. 구강점막 (예컨대, 설하 또는 협측) 스프레이 또는 점적제에 적합한 상술한 성분 중 하나 이상에 더하여, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 구강점막 겔 제형은 하나 이상의 부형제, 예컨대, 점도 조정 재료 (예컨대, 수용성 또는 수 팽윤가능한 중합체, 예컨대, 카보폴, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스)를 포함할 수 있다.
- [0243] 스프레이, 점적제 및 겔은 표준 우수 제조 관행에 따라 적절한 양의 진술한 성분을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 부형제는 환자 또는 대상체 수용도 또는 맛을 개선하고, 생체이용률을 개선하고, 저장-수명을 증가시키고, 제조 및 패키징 비용을 줄이고, 정부 규제 기관의 요구사항을 준수하고, 기타 목적을 위해 제형에 포함될 수 있다. 각각의 성분의 상대적인 양은 생성된 제형의 바람직한 약리학적 및 약동학적 특성을 방해하지 않아야 한다.
- [0244] 실시양태에서, 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지는 구강점막 스프레이 조성물을 제공한다.
- [0245] 일 실시양태에서, 환자는 스프레이 펌프로부터 설하 또는 협측으로 1 내지 2 회 작동으로 투여함으로써 치료될 수 있다. 스프레이 전달의 이점은 단일 작동으로 필요한 만큼 1 또는 2 회 용량으로 환자를 쉽게 적정할 수 있다는 것이다.
- [0246] 펌프 작용 스프레이는 작동을 위해 외부 압력, 예를 들어, 외부 수동, 기계적 또는 전기적으로 개시된 압력의 적용을 요구하는 것을 특징으로 한다. 이는 작동이 예컨대, 밸브의 제어된 개방에 의해 제어된 압력 방출에 의

해 전형적으로 달성되는 가압 시스템, 예컨대, 추진제-구동 에어로졸 스프레이와 대조적이다.

[0247] 20 µg, 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg 및 180 µg의 용량의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 및 표 1에 기재된 부형제를 포함하는 다양한 설하 스프레이 제형.

[0248] 표 1. 개시내용에 따른 설하 스프레이 제형 실시양태

성분	설하 스프레이 제형 실시양태 번호			
	1	2	3	4
N-메틸피롤리돈	✓			
프로필렌 글리콜		✓		
폴리에틸렌 글리콜			✓	
글리세린				✓
에탄올	✓	✓	✓	✓
수크랄로스	✓	✓	✓	✓
페퍼민트 오일	✓	✓	✓	✓
정제수	✓	✓	✓	✓
임의로 기타 약학적으로 허용가능한 부형제	✓	✓	✓	✓

[0249]

[0250] 20 µg, 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg 및 180 µg의 용량의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 및 표 2에 기재된 부형제를 포함하는 다양한 설하 점적제 조성물.

[0251] 표 2. 개시내용에 따른 설하 점적제 제형 실시양태

성분	설하 점적제 제형 실시양태 번호													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
포비돈	✓	✓	✓	✓	✓									
N-메틸피롤리돈	✓					✓				✓				
하이드록시프로필 베타덱스트로스						✓	✓		✓					
카보콜										✓	✓		✓	✓
폴리에틸렌 글리콜			✓									✓		
프로필렌 글리콜		✓									✓			
클릭세린				✓					✓				✓	
에탄올					✓			✓						✓
수크랄로스	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓
케라민트 오일	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
경계수	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
임피트 기타 약화작용으로 허용가능한 부형제	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0252]

[0253] 20 µg, 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg 및 180 µg의 용량의 텍스메테미딘 하이드로클로라이드 및 표 3에 기재된 부형제를 포함하는 다양한 설하 겔 조성물.

[0254] 표 3. 개시내용에 따른 설하 겔 제형 실시양태

성분	설하 겔 제형 실시양태 번호														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
카보폴	✓		✓	✓		✓	✓		✓				✓		
하이드록시프로필 메틸셀룰로스		✓			✓			✓			✓			✓	
하이드록시프로필 셀룰로스															✓
카복시메틸 셀룰로스			✓			✓			✓			✓			✓
N-메틸피롤리돈				✓		✓									
프로필렌 글리콜							✓								
폴리에틸렌 글리콜								✓				✓			
폴리세린													✓		✓
에탄올	✓	✓	✓												
수크랄로스	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
제버민트 오일	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
경계수	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
임이온 기타 약화제로	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
허용가능한 부형제	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0255]

[0256]

[0257]

정제

실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 (중량 대비 약 1% 내지 약 99.995%)를 포함하거나 본질적으로 이로 이루어지는 구강점막 투여 (예컨대, 설하 또는 협측 투여)에 적합한 정제 제형을 제공한다. 이러한 담체는 맛 마스크제, 희석제, 붕괴제, 바인더, 윤활제, 활택제, 향미제 또는 액체 용매일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 액체의 예는 물, 에탄올, 디메틸 설펝사이드, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 글리세린, N-메틸피롤리돈 또는 약학적으로 허용가능한 오일 (예컨대, 대두, 해바라기, 땅콩 등) 등을 포함한다. 맛 마스크제는 예를 들어, 엠버라이트, 오파드리(Opadry)<sup>®</sup> AMB TAN, 폴리메타크릴레이트 (특히 유드라짓<sup>®</sup> L100), 소듐 전분 글리콜레이트 (Primojel), 카보폴 중합체, PEG-5M, 소듐 아세테이트, 에틸셀룰로스, 베타사이클로덱스트린을 포함한다. 향미제는 예를 들어, 민트 분말, 멘톨, 바닐린, 아스파탐, 아세실팜 포타슘, 사카린일 수 있다. 붕괴제는 예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트, 저-치환된 하이드록시 프로필 셀룰로스, 알긴산, 이산화탄소, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 크로스카멜로스 소듐, 구아 검, 메틸셀룰로스, 폴라크틸린 포타슘, 폴록사머, 소듐 알기네이트를 포함한다. 희석제는 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 텍스트레이트, 텍스트로스, 과당, 만니톨, 수크랄로스, 소르비톨, 전분, 전호화된 전분, 수크로스, 자일리톨, 말토스, 말토덱스트린, 말티톨일 수 있다. 바인더는 예를 들어, 알긴산, 카보머, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 구아 검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리덱스트로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 알기네이트일 수 있다. 압축 절차 동안 분말이 정제 편지에 접촉되는 것을 방지하기 위해 하나 이상의 윤활제가 제형에 편리하게 혼입될 수 있다. 윤활제는 예를 들어, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 수소화된 피마자유, 스테아르산, 소듐 라우릴 설펝

이트일 수 있다. 활택제는 입자간 마찰 및 응집력을 감소시킴으로써 분말 유동을 촉진하는 데 사용된다. 이들은 다이 벽 마찰을 감소시키는 능력이 없기 때문에 윤활제와 조합하여 사용된다. 활택제는 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 칼슘 포스페이트 삼염기일 수 있다.

[0258] 20 µg, 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg 및 180 µg의 용량의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 및 표 4에 기재된 부형제를 포함하는 다양한 협축 정제 제형.

[0259] 표 4. 개시내용에 따른 협축 정제 제형 실시양태

성분	협축 정제 제형 실시양태 번호				
	1	2	3	4	5
락토스 모노하이드레이트	✓	✓	✓	✓	✓
폴리에틸렌 옥사이드	✓				
하이드록시프로필 셀룰로스		✓			
하이드록시프로필 메틸셀룰로스					✓
소듐 알기네이트				✓	
잔탄 겔			✓		
수크랄로스	✓	✓	✓	✓	✓
마그네슘 스테아레이트	✓	✓	✓	✓	✓
활석		✓	✓	✓	✓
임의로 기타 약학적으로 허용가능한 부형제	✓	✓	✓	✓	✓

[0260]

[0261] 20 µg, 30 µg, 60 µg, 90 µg, 120 µg 및 180 µg의 용량의 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 및 표 5에 기재된 부형제를 포함하는 다양한 설하 정제 조성물.

[0262] 표 5. 개시내용에 따른 설하 정제 제형 실시양태

성분	설하 정제 제형 실시양태 번호									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
락토스 모노하이드레이트	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	✓	✓								
하이드록시프로필 셀룰로스			✓	✓						
크로스카멜로스 소듐	✓		✓	✓	✓		✓		✓	
소듐 질산 폴리글라이브		✓		✓		✓		✓		✓
폴리에틸렌 옥사이드					✓	✓		✓		
간담 염							✓	✓		
소듐 알기네이트									✓	✓
슈크랄로스	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
마그네슘 스테아레이트	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
알미론 기타 약함질	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
허용가능한 부형제	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

[0263]

[0264]

비경구 제형:

[0265]

비경구 투여용 액체 약학 조성물은 주사 또는 연속 주입에 의한 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사 또는 주입에 의한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 척추강내 및 피하를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 실시양태에서, 비경구 제형은 미리충전된 시린지, 바이알, 재구성을 위한 주입용 분말, 전달 전에 희석될 주입용 농축물 (희석할 준비됨) 또는 용액 (사용할 준비됨)을 포함할 수 있다.

[0266]

주사가 가능한 약학 조성물은 수성 등장액 또는 현탁액일 수 있고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다.

[0267]

약학 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 아주반트, 예컨대, 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 게다가, 이들은 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 함유할 수 있다. 주사가 가능한 제형은 액체 비히클 (유성 또는 수성), 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제, 가용화제(solubilizing agent) 또는 가용화제(solubilizer) 또는 계면활성제, 방부제, pH 조절제, 또는 장성 조절제 등을 추가로 함유할 수 있다. 대안적으로, 멸균된 발열원이 없는 물과 같은 적합한 비히클을 갖는 활성 성분(들)의 건조 분말 형태 주사 또는 멸균 고체 동결건조된 분말(들)이 또한 주사 조성물에 사용될 수 있다. 비경구 조성물은 다양한 전달 형태, 예컨대, 앰플, 미리-충전된 시린지, 바늘 또는 바늘이 없는 자동-주사기로, 소량 주입으로서 또는 방부제가 첨가된 다중-용량 용기로 공급될 수 있다.

[0268]

실시양태에서, 본 개시내용의 약학 조성물은 생분해성 피하 이식체, 삼투 제어 장치, 피하 이식체, 피하 지속 방출 주사, 지질 나노입자, 및 리포솜 등을 포함한다. 액체 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함할 수

있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 제제는 비경구 주사용 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액으로 예시된다. 액체 제제는 비강내 투여용 용액을 또한 포함할 수 있다.

- [0269] 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 사용을 위해, 활성 성분(들)의 멸균 용액이 일반적으로 사용되며, 용액의 pH는 적합하게 조정되고 완충되어야 한다. 정맥내 사용의 경우, 용질(들)의 총 농도는 제제가 등장성이 되도록 제어되어야 한다.
- [0270] 근육내 주사제의 제조에 사용되는 액체 비히클은 예를 들어, 물, 식염수, 다른 수성 액체 (수성 용매) 또는 비-수성 액체 (비-수성 용매)일 수 있다.
- [0271] 본 개시내용의 비경구 제형은 멸균될 수 있다. 멸균 기술의 비-제한적인 예는 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 최종 멸균, 멸균제의 혼입, 조사 및 가열을 포함한다.
- [0272] 위에-기재된 비경구 제형의 투여는 제제의 볼루스의 주기적인 주사에 의해 이루어질 수 있거나, 외부 (예컨대, 정맥내 백) 또는 내부 (예컨대, 생체침식성 이식체, 생체인공 또는 장기)인 저장소로부터의 정맥내 또는 복강내 투여에 의해 투여될 수 있다. 예컨대, 미국 특허 제4,407,957호 및 제5,798,113호를 참고하며, 각각은 그 전문이 참조로 본원에 인용된다. 폐내 전달 방법 및 장치는 예를 들어, 미국 특허 제5,654,007호, 제5,780,014호 및 제5,814,607호에 기재되어 있으며, 각각은 그 전문이 참조로 본원에 인용된다. 다른 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프, 이식가능한 주입 시스템, 펌프 전달, 캡슐화된 세포 전달, 리포솜 전달, 바늘-전달 주사, 무바늘 주사, 네블라이저, 에어로졸라이저, 전기천공 및 경피 패치를 포함한다. 무바늘 주사기 장치는 미국 특허 제5,879,327호; 제5,520,639호; 제5,846,233호 및 제5,704,911호에 기재되어 있으며, 이의 명세서는 그 전체가 참조로 본원에 인용된다. 본원에 기재된 제형 중 임의의 것은 이러한 방법으로 투여될 수 있다. 텍스메테토미딘의 추가의 주사가 가능한 제형은 미국 특허 제8,242,158호, 미국 특허 제9,649,296호, 일본 특허 제5,921,928호, 일본 특허 출원 제2016154598호, 중국 특허 출원 제103284945호, 중국 특허 출원 제104161760호, 중국 특허 출원 제105168122호, 중국 특허 출원 제105534891호, 중국 특허 출원 제106038538호, 미국 특허 출원 제20170128421호, 중국 특허 출원 제107028880호, 중국 특허 출원 제107412152호, 중국 특허 출원 제108498469호, 유럽 특허 출원 제2252290호, 일본 특허 출원 제2019048091호 및 미국 특허 출원 제20190183729호에 개시되어 있다.
- [0273] 특정 비-제한적인 실시양태에서, 본 개시내용의 근육내 조성물은 약 0.05 µg/mL 내지 약 15 µg/mL 농도의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 0.01 내지 약 2.0 중량 퍼센트의 농도 및 약 1 내지 약 10 범위의 pH의 소듐 클로라이드를 포함한다.
- [0274] 본 개시내용의 근육내 조성물은 원하는 제형에 적절한 표준 방법 및 통상적인 기술을 사용하여 당업자에 의해 제조될 수 있다. 본 개시내용의 근육내 투여를 위한 제형은 제한 없이 시린지, 앰플, 밀봉된 바이알, 예컨대, 개구부가 시린지 관통가능한 격막 또는 확실한-밀봉 캡으로 밀봉된 바이알을 포함한 바이알을 포함하여 적합한 용기에 패키징되고/되거나 저장될 수 있다. 실시양태에서, 제형은 자동-주사기를 포함하거나 포함하지 않는, 환자에 의한 자가-투여를 위한 일회용 시린지에 미리-충전된다.
- [0275] **경구 제형:**
- [0276] 본 개시내용은 텍스메테토미딘을 전달하기 위해 사용될 수 있는 경구 제형을 포함한다. 경구 제형의 예는 정제, 경구 봉해 정제, 구강 용해 정제, 웨이퍼, 용액, 현탁액, 에멀전 및 캡슐을 포함한다.
- [0277] 개시내용은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 경구 봉해 담체를 포함하는 경구 봉해 정제를 포함하며, 여기서 경구 봉해 정제는 약 0.5 내지 약 120 초에 봉해되고/되거나 치료적 유효량의 텍스메테토미딘이 약 1 내지 약 5 분 이내에 혈류로 흡수된다. 실시양태에서, 치료적 유효량의 텍스메테토미딘은 약 3 분 이내에 혈류로 흡수된다.
- [0278] **방법 및 투여**
- [0279] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 병태와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 병태와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 조증 에피소드를 갖는 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 조증 에피소드를 갖는 대상체는 비-불안 상태에 있다.

- [0280] 실시양태에서, 질환의 병태는 신경정신과 장애, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)이다. 양극성 장애는 미국 정신과 협회의 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-IV)에 명시된 기준을 사용하여 환자의 임상 평가에 의해 진단될 수 있다. 이 장애는 환자가 우울증의 재발성 에피소드만 경험하고 조증은 경험하지 않는 주요 우울 장애라고 하는 보다 일반적인 형태의 우울증과 구별된다. 조증의 에피소드는 우울증 및 조증의 고대 주기를 특징으로 하는 질병인 양극성 장애로 고통받는 환자에서 발생한다.
- [0281] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 협측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 양극성 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 양극성 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 치료는 상당한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다.
- [0282] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 구강점막 조성물을 제공하며, 여기서 조증은 신경정신과 질환과 연관되어 있다. 실시양태에서, 본 개시내용은 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 구강점막 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조증은 양극성 장애 (양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)와 연관되어 있다.
- [0283] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하기 위한 구강점막 조성물을 제공하며, 여기서 조증은 양극성 장애와 연관되어 있다.
- [0284] 실시양태에서, 조증은 급성이다. 실시양태에서, 조증은 재발성이다. 실시양태에서, 조증은 단일 에피소드이다. 실시양태에서, 급성 조증은 급성 조증 에피소드 및/또는 혼합 에피소드와 연관되어 있다. 실시양태에서, 조증은 경조증을 포함한다. 실시양태에서, 조증은 혼합 조증이다. 실시양태에서, 조증은 불쾌 조증이다. 실시양태에서, 조증은 경증이다. 실시양태에서, 조증은 중증이다. 조증의 징후는 우울증을 동반한 염려, 안절부절, 감정적 불안정도, 두드러진 이노성 및 정서적 반응성을 포함한다.
- [0285] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (설하 또는 협측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다. 실시양태에서, 조증은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 조증은 양극성 장애와 연관되어 있다.
- [0286] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (설하 또는 협측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다. 실시양태에서, 조증은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 조증은 양극성 장애와 연관되어 있다.
- [0287] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (설하 또는 협측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 장애 (예컨대, 루이소체 또는 파킨슨 질환, 치매 등)와 연관된 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 장애와 연관된 조증을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다.
- [0288] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에서 조증을 치료하기 위해, 약 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 405  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 270  $\mu\text{g}$ 의 용량, 또는 약 180  $\mu\text{g}$  내지 약 405  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 180  $\mu\text{g}$  내지 약 270  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 본 개시내용은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 1 회 이상의 용량을 1 일에 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체의

조증을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 이다.

[0289] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 인간 대상체에서 조증을 치료하기 위해, 약 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 250  $\mu\text{g}$ 의 용량, 또는 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 구강점막으로 투여되며, 여기서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 야간에 120  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 야간에 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 필요에 따라 주간 투여된다.

[0290] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 1 일 2 회 투여될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$  (예컨대, 30  $\mu\text{g}$ , 45  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 또는 90  $\mu\text{g}$ ) 및 야간 동안 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$  (예컨대, 120  $\mu\text{g}$  또는 180  $\mu\text{g}$ )의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ , 야간 동안 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$  및 야간 동안 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 90  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 1 일 2 회 투여된다.

[0291] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 2 회 유닛 용량당 60  $\mu\text{g}$  내지 120  $\mu\text{g}$ 의 총 용량으로서 투여된다. 예를 들어, 60  $\mu\text{g}$ 의 유닛 용량은 아침에 복용되고 다른 60  $\mu\text{g}$ 의 유닛 용량은 저녁 또는 야간에 복용된다.

[0292] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 인간 대상체에서 조증을 치료하기 위해, 약 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 250  $\mu\text{g}$ 의 일일 용량, 또는 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 구강점막으로 투여되며, 여기서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 야간에 120  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 야간에 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 필요에 따라 주간 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필요에 따라 야간 용량과 상이한 용량으로 투여된다.

[0293] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 30  $\mu\text{g}$ , 약 60  $\mu\text{g}$ , 약 90  $\mu\text{g}$ , 약 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 조증을 치료하는 방법을 제공하며, 각각의 용량은 1 일 1 내지 5 회 투여된다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 유발하지 않고 효과적이다.

[0294] 실시양태에서, 본 개시내용은 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 180  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 필름 조성물을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 급성 조증 에피소드를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 추가적인 용량 (예컨대, 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$  또는 90  $\mu\text{g}$ )은 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 지속적 또는 재발성 조증의 경우 적합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 복용될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)은 1 일 1 회 야간에 투여된다.

[0295] 실시양태에서, 본 개시내용은 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 180  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 필름 조성물을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 재발성 조증을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 추가적인 용량 (예컨대, 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$  또는 90  $\mu\text{g}$ )은 지속적 또는 재발성 조증의 경우 적

합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 복용될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)은 1 일 1 회 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)은 필요에 따라 주간 투여된다.

- [0296] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름의 형태로 설하 투여된다. 실시양태에서, 필름은 왼쪽 또는 오른쪽에서 혀의 기저부에 가까운 혀 아래에 배치된다.
- [0297] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필름, 패치 또는 정제, 특히 필름의 형태로 협측으로 투여된다. 실시양태에서, 필름은 턱선에 가까운 내순 또는 뺨에 대해 배치된다.
- [0298] 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 수용성 중합체 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 구강점막 필름 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 필름은 점막접착성이다. 실시양태에서, 필름은 약 10 초 내지 약 60 초의 붕해 시간을 갖는다.
- [0299] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 구강점막 정제의 형태이다.
- [0300] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 구강점막 스프레이 제형의 형태이다.
- [0301] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 구강점막 점적제 제형의 형태이다.
- [0302] 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 구강점막 겔 제형의 형태이다.
- [0303] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 경로에 의해 대상체에 투여된다. 실시양태에서, 본 조성물은 경구 정제, 경구 붕해 정제 (ODT), 발포성 정제, 캡슐, 펠릿, 환제, 로젠지 또는 트로키, 분말, 분산성 과립, 카셰(catchet), 수용액, 시럽, 에멀전, 현탁액, 용액, 연질 겔 및 분산액 등의 형태이다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 붕해 정제의 형태로 대상체에 경구 투여된다.
- [0304] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 근육내 주사의 형태로 투여된다.
- [0305] 실시양태에서, 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 조증은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 조증은 양극성 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 조증은 다른 신경정신과 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상, 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 매일 투여된다.
- [0306] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 200 µg, 예컨대, 약 20 µg 내지 약 190 µg, 약 30 µg 내지 약 190 µg, 약 40 µg 내지 약 190 µg, 약 50 µg 내지 약 190 µg, 약 60 µg 내지 약 190 µg, 약 70 µg 내지 약 190 µg, 약 80 µg 내지 약 190 µg, 약 90 µg 내지 약 190 µg, 약 100 µg 내지 약 190 µg, 약 110 µg 내지 약 190 µg, 약 120 µg 내지 약 190 µg, 약 130 µg 내지 약 190 µg, 약 140 µg 내지 약 190 µg, 약 150 µg 내지 약 190 µg, 약 160 µg 내지 약 190 µg, 약 170 µg 내지 약 190 µg의 용량으로 근육내 투여된다.
- [0307] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 급성 조증 에피소드를 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 300 µg (예컨대, 약 120 µg 내지 약 190 µg)의 용량으로 근육내 투여될 수 있다. 실시양태에서, 질환

의 병태는 신경정신과 장애, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)이다. 실시양태에서, 신경정신과 장애는 섭망, 우울증, 정신분열증일 수 있으며; 임의로 치매 또는 기분 장애는 주요 우울증 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에 있을 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 불안해한다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.

[0308] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 재발성 조증 에피소드를 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10 µg 내지 약 200 µg (예컨대, 약 120 µg 내지 약 190 µg)의 용량으로 근육내 투여될 수 있다. 실시양태에서, 질환의 병태는 신경정신과 장애, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애)이다. 실시양태에서, 신경정신과 장애는 섭망, 우울증, 정신분열증일 수 있으며; 임의로 치매 또는 기분 장애는 주요 우울증 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에 있을 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘은 대상체에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 대상체는 불안해한다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.

[0309] 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증을 치료하기 위한 근육내 주사가능한 조성물을 제공한다.

[0310] 영 조증 순위평가 척도 (YMRS) - YMRS는 치료 전, 치료 동안 및 치료 후에 조증 증상의 증증도를 판정하기 위한 임상-시행된 11 개-항목의 순위평가 척도이다. 4 개의 항목은 0 내지 8의 척도 (이노성, 말투, 사고 내용, 파괴적/공격적 행동)로 분류되고, 나머지 7 개의 항목은 0 내지 4의 척도로 분류된다. 0의 점수는 행동이 부재함을 나타내는 반면에, 4 또는 8의 점수는 행동이 존재하고 증증임을 나타낸다.

[0311] 본 개시내용은 또한 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 1 개월 이상 동안 매일 약 40 µg 내지 약 180 µg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는, 양극성 장애 또는 다른 신경학적 장애 (예컨대, 신경정신과 장애 또는 신경퇴행성 장애 등)를 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 조증에서의 YMRS 점수 감소를 달성하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 평균 YMRS 점수 감소는 약 30% 이상이다. 실시양태에서, 평균 YMRS 점수 감소는 약 35%이다. 실시양태에서, 평균 YMRS 총 점수 감소는 약 40%이다. 실시양태에서, YMRS 점수 감소는 약 45%이다. 실시양태에서, YMRS 점수 감소는 기준선으로부터 약 50%이다. 실시양태에서, YMRS 점수 감소는 50% 초과이다. 실시양태에서, 투여량은 2 주 이상 동안 투여될 수 있다. 실시양태에서, 투여 이후 통상적인 기분 안정화제, 항정신병제 또는 표준 치료가 뒤따른다.

[0312] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 1 일 2 회 투여될 수 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30 µg 내지 약 90 µg (예컨대, 30 µg, 45 µg, 60 µg 또는 90 µg) 및 야간 동안 약 120 µg 내지 약 180 µg (예컨대, 120 µg 또는 180 µg)의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 30 µg 내지 약 90 µg, 및 야간 동안 30 µg 내지 약 90 µg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 주간 동안 약 120 µg 내지 약 180 µg 및 야간 동안 약 30 µg 내지 약 90 µg의 용량으로 1 일 2 회 투여된다.

[0313] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 2 회 유닛 용량당 60 µg 내지 120 µg의 총 용량으로서 투여된다. 예를 들어, 60 µg의 유닛 용량은 아침에 복용되고 다른 60 µg의 유닛 용량은 저녁 또는 야간에 복용된다.

[0314] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 주간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간 및 주간에 투여된다. 실시양태에서, 조성물은 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 약 120 µg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 약 180 µg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 1 일 1 회 야간에 투여된다. 실시양태에서, 지속된 기간은 약 2 시간, 약 3

시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간 또는 약 24 시간이다.

- [0315] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (예를 들어, 설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 병태와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 병태와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다.
- [0316] 실시양태에서, 정신병은 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애 임의로 치매 또는 기분 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되어 있다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 정신병은 물질 남용 장애 (예컨대, 알콜, 오피오이드 및 기타 물질 금단)와 같은 질환의 병태와 연관되어 있다. 실시양태에서, 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0318] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다. 실시양태에서, 정신병은 정신분열증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 양극성 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 정신분열정동 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 치매와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 파킨슨 질환과 연관되어 있다.
- [0319] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (설하 또는 흡입으로) 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다.
- [0320] 실시양태에서, 정신병은 급성이다. 실시양태에서, 정신병은 만성이다. 실시양태에서, 정신병은 단일 에피소드이다. 실시양태에서, 정신병은 재발성이거나, 재발성 에피소드를 포함한다. 실시양태에서, 급성 정신병은 급성 정신병 에피소드 및/또는 혼합 에피소드와 연관되어 있다.
- [0321] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에서 정신병을 치료하기 위해, 약 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 405  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 270  $\mu\text{g}$ 의 용량, 또는 약 180  $\mu\text{g}$  내지 약 405  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 180  $\mu\text{g}$  내지 약 270  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다.
- [0322] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 인간 대상체에서 정신병을 치료하기 위해, 약 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 250  $\mu\text{g}$ 의 용량, 또는 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 구강점막으로 투여된다.
- [0323] 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 인간 대상체에서 정신병을 치료하기 위해, 약 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , 90  $\mu\text{g}$ , 120  $\mu\text{g}$  또는 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량을 투여하는 것을 포함하여, 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 250  $\mu\text{g}$ 의 용량, 또는 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ , 예컨대, 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 구강점막으로 투여되며, 여기서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매일 야간에 (예컨대, 1 일 1 회) 120  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 야간에 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 필요에 따라 주간에 투여된다. 실시양태에서, 필요에 따라 투여된 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 것은 야간 용량과 상이한 용량이다.

- [0324] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 30 μg 내지 약 300 μg의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환 병태를 갖는 인간 대상체에서 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간에 투여된다.
- [0325] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 30 μg, 약 60 μg, 약 90 μg, 약 120 μg, 약 180 μg 또는 약 240 μg의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 유발하지 않고 효과적이다.
- [0326] 실시양태에서, 본 개시내용은 120 μg 또는 180 μg의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 필름 조성물을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 추가적인 용량 (예컨대, 90 μg 또는 60 μg)은 지속적 또는 재발성 정신병의 경우 (예컨대, 180 μg 또는 120 μg 필름을 반으로 절단함으로써) 적합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 복용될 수 있다. 특정 양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다.
- [0327] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 30 μg, 약 60 μg, 약 90 μg, 약 120 μg 또는 약 180 μg의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 매일 야간에 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0328] 실시양태에서, 본 개시내용은 30 μg, 60 μg, 90 μg, 120 μg 또는 180 μg의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 필름 조성물을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 급성 정신병 에피소드를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 추가적인 용량 (예컨대, 30 μg, 60 μg 또는 90 μg)은 지속적 또는 재발성 정신병의 경우 적합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 복용될 수 있다.
- [0329] 실시양태에서, 본 개시내용은 30 μg, 60 μg, 90 μg, 120 μg, 180 μg 또는 240 μg의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 필름 조성물을 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 만성 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 추가적인 용량 (예컨대, 30 μg, 60 μg 또는 90 μg)은 지속적 또는 재발성 정신병의 경우 적합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 복용될 수 있다. 실시양태에서, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0330] 실시양태에서, 개시내용은 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 정신분열증 환자에서 정신병을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 수용성 중합체 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 또는 담체를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하기 위한 구강점막 필름 조성물을 제공한다. 실시양태에서, 필름은 점막접착성이다. 실시양태에서, 필름은 약 10 초 내지 약 60 초의 봉해 시간을 갖는다.
- [0331] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 구강점막 정제의 형태로 존재한다.
- [0332] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 구강점막 스프레이 제형의 형태로 존재한다.
- [0333] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메

데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 구강점막 점적제 제형의 형태로 존재한다.

- [0334] 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 구강점막 겔 제형의 형태로 존재한다.
- [0335] 실시양태에서, 개시내용은 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 정신분열증 환자에서 정신병을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0336] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 병태와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환의 병태와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 치료는 유의한 진정을 유발하지 않고 효과적이다. 실시양태에서, 치료는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 효과적이다.
- [0337] 실시양태에서, 정신병은 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애, 임의로 주요 우울 에피소드를 갖는 대상체에서의 치매 또는 기분 장애, 주요 기분 장애 또는 다른 관련된 신경정신과 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되어 있다.
- [0338] 실시양태에서, 정신병은 물질 남용 장애 (예컨대, 알콜, 오피오이드 및 기타 물질 금단)와 같은 질환의 병태와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 물질 남용 장애와 연관되지 않을 수 있다. 실시양태에서, 대상체는 불안 상태에 있다. 실시양태에서, 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0339] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신과 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경정신과 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다. 실시양태에서, 정신병은 정신분열증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 양극성 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 정신분열정동 장애와 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 우울증과 연관되어 있다. 실시양태에서, 정신병은 치매와 연관되어 있다.
- [0340] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경퇴행성 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법이 제공된다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염은 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상, 7 개월 이상, 8 개월 이상, 9 개월 이상, 10 개월 이상, 11 개월 이상, 12 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여된다.
- [0341] 실시양태에서, 정신병은 급성이다. 실시양태에서, 정신병은 만성이다. 실시양태에서, 정신병은 단일 에피소드이다. 실시양태에서, 정신병은 재발성이거나, 재발성 에피소드를 포함한다. 실시양태에서, 급성 정신병은 급성 및/또는 혼합 에피소드와 연관되어 있다.
- [0342] 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 인간 대상체에서 정신병을 치료하기 위해, 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 근육내 투여된다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 투여된다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 일 1 회 투여된다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 필요에 따라 주간 투여된다. 실시양태에서, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 것은 야간 용량과 상이한 용량으로 필요에 따라 투여된다.
- [0343] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 개월 이상 동안 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 정신병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0344] 실시양태에서, 본 개시내용은 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 유의한 진정을 또한 유도하지 않고, 질환의 병태를 갖는 인간 대상체에서 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 치료

는 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 유발하지 않고 효과적이다.

- [0345] 실시양태에서, 본 개시내용은 10 μg, 약 20 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 60 μg, 약 90 μg, 약 120 μg, 약 140 μg, 약 160 μg, 약 180 μg, 약 200 μg 또는 약 240 μg의 단일 용량으로서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 근육내 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 급성 정신병 에피소드를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0346] 실시양태에서, 본 개시내용은 10 μg, 약 20 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 60 μg, 약 90 μg, 약 120 μg, 약 140 μg, 약 160 μg, 약 180 μg 또는 약 200 μg의 단일 용량으로서 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예컨대, 하이드로클로라이드 염)을 포함하는 조성물을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서 질환의 병태와 연관된 만성 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다.
- [0347] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 근육내 조성물의 형태이다.
- [0348] 실시양태에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병을 치료하기 위한 경구 조성물의 형태이다. 실시양태에서, 경구 조성물은 경구 정제, 경구 봉해 정제 (ODT), 발포성 정제, 캡슐, 펠릿, 환제, 로젠지 또는 트로키, 분말, 분산성 과립, 카세, 수용액, 시럽, 에멀전, 현탁액, 용액, 연질 겔 및 분산액 등의 형태이다.
- [0349] 양성 및 음성 증후군 척도 (PANSS) 표준은 정신분열증 및 기타 장애의 임상 시험에서 널리 사용되어 왔으며, 항정신병 치료 효능의 판정을 위한 "황금 표준"으로 간주된다. PANSS를 사용하여 환자를 판정하기 위해, 대략 45-분의 임상 인터뷰가 실시된다. 환자는 인터뷰뿐만 아니라 가족 구성원 또는 일차 치유 병원 직원의 보고서에 기반하여 30 개의 상이한 증상에 대해 1 부터 7 까지 순위평가된다. 양성 항목, 음성 항목 및 일반적인 정신병리학에 대해 점수가 별도로 주어지는 경우가 종종 있다.
- [0350] 본 개시내용은 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 1 개월 이상 동안 매일 약 120 μg 내지 약 180 μg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는, 정신분열증 또는 다른 신경학적 장애 (예컨대, 신경정신과 장애 또는 신경퇴행성 장애 등)를 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 정신병에서의 PANSS 점수 감소를 달성하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 실시양태에서, PANSS 점수 감소는 텍스메테토미딘으로 치료하기 전에 기준선 점수로부터 적어도 약 20% 내지 약 50%이다. 실시양태에서, PANSS 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 25%이다. 실시양태에서, PANSS 총 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 30%이다. 실시양태에서, PANSS 총 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 35% 포인트이다. 실시양태에서, PANSS 총 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 40% 포인트이다. 실시양태에서, PANSS 총 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 45% 포인트이다. 실시양태에서, PANSS 총 점수 감소는 기준선 점수로부터 약 50% 포인트이다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간에 투여된다. 실시양태에서, 조성물은 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드를 포함한다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 약 120 μg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간에 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1 개월 이상 동안 매일 약 180 μg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용량은 야간에 투여된다. 실시양태에서, 지속된 기간은 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간 또는 약 24 시간이다. 용량은 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다. 용량은 약 2 일 이상, 약 3 일 이상, 약 4 일 이상, 약 5 일 이상, 약 6 일 이상, 약 7 일 이상, 약 8 일 이상, 약 9 일 이상, 약 10 일 이상, 약 11 일 이상, 약 12 일 이상, 약 13 일 이상, 약 14 일 이상, 약 15 일 이상, 약 16 일 이상, 약 17 일 이상, 약 18 일 이상, 약 19 일 이상, 약 20 일 이상, 약 30 일 이상, 약 2 개월 이상, 약 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 또는 6 개월 이상 등에 대해 더 긴 기간 동안 매일 투여될 수 있다.
- [0351] 실시양태에서, 대상체에 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 염려의 치료를 필요로 하는 대상체에서 염려를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 대상체는 비-불안 상태에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 불안을 경험하지 않는다. 당

업자는 불안 및 염려가 상이하게 존재할 수 있음을 깨닫게 될 것이다. 예를 들어, 불안해하는 사람은 좌절 또는 분노에 빠르며, 종종 성가심을 느낀다. 불안은 서성거리기, 말로 표현하기, 꼼지락거리기와 같은 특정 행동을 통해 외부적이고 신체적 방식으로 나타나는 안절부절의 감정을 특징으로 한다. 전형적으로, 이러한 신체적 증후는 특정한 어떤 것에 대해 지시되지 않는다. 반대로, 염려를 갖는 사람은 공포 반응을 먼저 경험하는 경향이 있으며, 초조함, 빠른 심장박동 및 발한과 같은 다양한 증상이 나타난다. 따라서, 염려는 현재 또는 미래에 대한 지나친 우려로부터 공황의 감정에 이르기까지 초조함, 걱정, 불안정성 또는 안절부절의 주관적 경험으로서 정의될 수 있다. 염려와 비교하여, 불안은 종종 관찰자가 볼 수 있는 더 많은 신체적 구성요소로 나타난다.

[0352] 실시양태에서, 개시내용은 대상체에 유효량의 텍스메테도미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 협측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 염려의 치료를 필요로 하는 정신분열증 환자에서 염려를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 개시내용은 대상체에 유효량의 텍스메테도미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 염려의 치료를 필요로 하는 정신분열병 환자에서 염려를 치료하는 방법을 제공한다.

[0353] **조합 요법**

[0354] 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 방법을 제공하며, 여기서 방법은 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함한다. 이러한 조합 요법은 다양한 질환의 병태에서의 조증의 치료에 특히 유용할 수 있다. 조합 요법은 다양한 질환의 병태에서의 정신병의 치료에 유용할 수 있다.

[0355] 적합한 추가적인 치료제의 예는 항우울제, 예컨대, 세르트랄린 (졸로프트), 플루옥세틴 (프로자, 사라렘), 시탈로프람 (셀렉사)을 포함하는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI); 에스시탈로프람 (렉사프로), 파록세틴 (파실, 펙세바, 브리스텔), 플루복사민 (루복스); 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 예컨대, 데스벤라팍신 (프리스틱, 케데즐라), 둘록세틴 (심발타), 레보밀나시프란 (페트지마), 벤라팍신 (이펙서 XR); 트리아이클릭 항우울제, 예컨대, 아미트립틸린, 아목사핀, 클로미프라민 (아나프라닐), 데시프라민 (노르프라민), 독세핀, 이미프라민 (토프라닐), 노르트립틸린 (파멜러), 프로트립틸린, 트리미프라민 (수르몬틸); 마프로틸린과 같은 테트라사이클릭 항우울제 및 도파민 재흡수 차단제, 예컨대, 부프로피온 (웰부트린, 포피보, 아플렌진); 5-HT1A 또는 5-HT2 또는 5-HT3 수용체 길항제, 예컨대, 빌라조돈 (비브리드); 네파조돈 및 트라조돈 (울렘트로); 보티옥세틴 (브린텔릭스); 미르타자핀 (레메론)과 같은 노르아드레날린성 길항제 및 모노아민 옥시다제 억제제, 예컨대, 이소카르복사지드 (마플란), 페닐진 (나드), 셀레길린 (엠펜) 및 트라닐시프로민 (파르네이트)을 포함한다.

[0356] 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 필름을 제공하며, 여기서 필름은 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 텍스메테도미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0357] 본원에서 약물 조합은 본 개시내용의 모놀리식 필름 또는 본 개시내용의 마이크로-증착 필름에 포함될 수 있다. 모놀리식 필름인 경우, 본 개시내용은 단일 매트릭스 필름 층 내의 모든 약물의 존재를 제공한다. 약물은 또한 다층 필름을 제공하기 위해 조합되는 개별 모놀리식 필름에 존재할 수 있다.

[0358] 실시양태에서, 보다 편리하게, 약물은 본 개시내용의 마이크로-증착 필름에 포함된다. 따라서, 예를 들어, 개별 약물 조성물은 텍스메테도미딘 조성물을 필름 기관에 첨가하기 위해 본원에 사용되고 기재된 일반적인 공정에 따라 필름 기관 (즉, 위약 필름)의 표면에 별개의 액적으로서 첨가될 수 있다. 액적은 원하는 유닛 용량 요구사항에 맞게 임의의 패턴으로 첨가될 수 있다. 액적은 각각의 약물 조성물에 대해 동일하거나 상이할 수 있는 착색제를 각각 포함할 수 있다. 필름 기관의 표면 상의 상이한 약물을 구별하기 위해 상이한 색상을 사용하는 것이 편리할 수 있다.

[0359] 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 근육내 주사가 가능한 제형을 제공하며, 여기서 제형은 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 텍스메테도미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0360] 실시양태에서, 텍스메테도미딘 및 추가적인 활성제(들) 둘 모두는 대상체에 투여하기 위한 단일 약학 조성물의 일부로서 존재한다. 실시양태에서, 활성제는 예컨대, 대상체에 대한 동시 및/또는 순차적 투여를 위해 별도의 약학 조성물에 존재한다.

[0361] 스마트큐브<sup>®</sup> (방법 또는 시스템의 일반적인 세부사항은 예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제7,580,798호에 개시되어 있음)

[0362] **구체적인 실시양태:**

- [0363] 실시양태 1. 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법으로서,
- [0364] 비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0365] 실시양태 2. 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법으로서,
- [0366] 비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 구강점막으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0367] 실시양태 3. 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 조증을 치료하는 방법으로서,
- [0368] 비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0369] 실시양태 4. 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법으로서,
- [0370] 비-불안 상태에 있는 대상체에 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 매일 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0371] 실시양태 5. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드인, 방법.
- [0372] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5에 있어서, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ 인, 방법.
- [0373] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 5에 있어서, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 인, 방법.
- [0374] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 5에 있어서, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 인, 방법.
- [0375] 실시양태 9. 실시양태 1 또는 실시양태 3에 있어서, 조증이 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애), 임의로 치매 또는 기분 장애를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 방법.
- [0376] 실시양태 10. 실시양태 2 또는 실시양태 4에 있어서,
- [0377] 정신병이 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애), 임의로 치매 또는 기분 장애를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 방법.
- [0378] 실시양태 11. 실시양태 2 또는 실시양태 4에 있어서, 정신병이 물질 남용 금단 (예컨대, 알콜, 오피오이드 또는 기타 물질 남용 금단)과 연관되는, 방법.
- [0379] 실시양태 12. 실시양태 1, 3, 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 급성 조증, 재발성 조증, 또는 둘 모두의 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0380] 실시양태 13. 실시양태 1, 3, 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 조증의 단일 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0381] 실시양태 14. 실시양태 1, 3, 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 조증의 재발성 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0382] 실시양태 15. 실시양태 1, 3, 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 조증이 경증 또는 중증인, 방법.
- [0383] 실시양태 16. 실시양태 1, 3, 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 조증의 감소가 YMRS 척도를 사용하여 측정되는, 방법.
- [0384] 실시양태 17. 양극성 장애 또는 다른 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 조증에서 YMRS 점수 감소를 달성하는 방법으로서,
- [0385] 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 약 120  $\mu\text{g}$  내지 약 180  $\mu\text{g}$ 의

용량으로 1 개월 이상 동안 매일 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, YMRS 점수 감소는 적어도 약 30% 내지 약 50%인, 방법.

- [0386] .
- [0387] 실시양태 18. 실시양태 2, 4, 10 및 11 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 급성 정신병, 만성 정신병, 또는 둘 모두의 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0388] 실시양태 19. 실시양태 2, 4, 10 및 11 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 정신병의 단일 에피소드 또는 혼합 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0389] 실시양태 20. 실시양태 2, 4, 10 및 11 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 정신병의 재발성 에피소드로 고통받는, 방법.
- [0390] 실시양태 21. 실시양태 2, 4, 10 및 11 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서의 정신병의 중증도가 PANSS 척도를 사용하여 판정되는, 방법.
- [0391] 실시양태 22. 정신분열증 또는 다른 신경학적 장애 (예컨대, 신경정신과 장애 또는 신경퇴행성 장애 등)을 갖는 대상체에서 지속된 기간 동안 정신병에서의 PANSS 점수 감소를 달성하는 방법으로서,
- [0392] 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 약 120 μg 내지 약 180 μg의 용량으로 1 개월 이상 동안 매일 투여하는 단계를 포함하며, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있고, PANSS 점수 감소는 기준선 점수로부터 적어도 약 20% 내지 약 50%인, 방법.
- [0393] 실시양태 23. 실시양태 17 및 22에 있어서, 지속된 기간이 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 약 15 시간, 약 16 시간, 약 17 시간, 약 18 시간, 약 19 시간, 약 20 시간, 약 21 시간, 약 22 시간, 약 23 시간, 또는 약 24 시간인, 방법.
- [0394] 실시양태 24. 실시양태 1 내지 9 및 12 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 우울증, 경조증, 불쾌 조증, 혼합 조증, 우울 에피소드 또는 이들의 조합을 동반한 염려로 고통받는, 방법.
- [0395] 실시양태 25. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0396] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 구강점막으로 (예컨대, 설하 또는 흡입으로) 투여되는, 방법.
- [0397] 실시양태 27. 실시양태 26에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제, 필름, 스프레이, 겔 또는 점적제의 형태로 설하 투여되는, 방법.
- [0398] 실시양태 28. 실시양태 27에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 필름의 형태로 투여되는, 방법.
- [0399] 실시양태 29. 실시양태 27에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 스프레이의 형태로 투여되는, 방법.
- [0400] 실시양태 30. 실시양태 27에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제의 형태로 투여되는, 방법.
- [0401] 실시양태 31. 실시양태 27에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 겔의 형태로 투여되는, 방법.
- [0402] 실시양태 32. 실시양태 27에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 점적제의 형태로 투여되는, 방법.
- [0403] 실시양태 33. 실시양태 26에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정제, 필름, 스프레이, 겔 또는 점적제의 형태로 흡입으로 투여되는, 방법.
- [0404] 실시양태 34. 실시양태 33에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 필름의 형태로 투여되는, 방법.
- [0405] 실시양태 35. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 대상체가 유의한 진정을 유발하지 않고 치료되는, 방법.

- [0406] 실시양태 36. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 대상체가 임상적으로 유의한 심혈관 효과를 경험하지 않고 치료되는, 방법.
- [0407] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 내지 6 회 투여되는, 방법.
- [0408] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 매일 1 회 투여되는, 방법.
- [0409] 실시양태 39. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 단일 용량으로서 투여되는, 방법.
- [0410] 실시양태 40. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 2 일 이상, 3 일 이상, 4 일 이상, 5 일 이상, 6 일 이상, 7 일 이상, 8 일 이상, 9 일 이상, 10 일 이상, 11 일 이상, 12 일 이상, 13 일 이상, 14 일 이상, 15 일 이상, 16 일 이상, 17 일 이상, 18 일 이상, 19 일 이상, 20 일 이상, 21 일 이상, 22 일 이상, 23 일 이상, 24 일 이상, 25 일 이상, 26 일 이상, 27 일 이상, 28 일 이상, 29 일 이상, 30 일 이상, 2 개월 이상, 3 개월 이상, 4 개월 이상, 5 개월 이상, 6 개월 이상 또는 1 년 이상 동안 투여되는, 방법.
- [0411] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 40에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 야간에 투여되는, 방법.
- [0412] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 필요에 따라 주간에도 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0413] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 필요에 따라 투여된 텍스메테토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 것이 야간 용량과 상이한 용량인, 방법.
- [0414] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 야간에 120  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0415] 실시양태 45. 실시양태 43에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1 일 1 회 야간에 180  $\mu\text{g}$ 의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0416] 실시양태 46. 실시양태 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 추가적인 용량이 1 일 1 회 내지 6 회 동안 매일 지속적 또는 재발성 조증의 경우 적합한 기간 (예컨대, 2-시간) 후에 복용될 수 있는, 방법.
- [0417] 실시양태 47. 실시양태 1 내지 4에 있어서, 대상체가 불안해하거나, 불안해하지 않는, 방법.
- [0418] 실시양태 48. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 조증의 치료를 위한 약학 조성물로서,
- [0419] 상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 약학 조성물.
- [0420] 실시양태 49. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체와 함께, 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 정신병의 치료를 위한 약학 조성물로서,
- [0421] 상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 약학 조성물.
- [0422] 실시양태 50. 실시양태 48 또는 실시양태 49에 있어서, 텍스메테토미딘이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드로서 존재하는, 약학 조성물.
- [0423] 실시양태 51. 실시양태 48 또는 실시양태 49에 있어서, 조성물이 구강점막 (설하 또는 혀측) 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.
- [0424] 실시양태 52. 실시양태 51에 있어서, 조성물이 설하 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.
- [0425] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 조성물이 정제, 필름, 스프레이, 젤 또는 점적제의 형태로 설하 투여용으로

로 제형화되는, 약학 조성물.

- [0426] 실시양태 54. 실시양태 51에 있어서, 조성물이 필름, 패치 또는 정제의 형태로 협측 투여용으로 제형화되는, 약학 조성물.
- [0427] 실시양태 55. 실시양태 53 또는 실시양태 54에 있어서, 조성물이 필름인, 약학 조성물.
- [0428] 실시양태 56. 실시양태 48에 있어서, 조증이 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 양극성 질병, 예컨대, 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애), 임의로 치매 또는 기분 장애를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 약학 조성물.
- [0429] 실시양태 57. 실시양태 49에 있어서, 정신병이 주요 우울 에피소드 또는 다른 관련된 신경정신과 장애를 갖는 대상체에서 정신분열증, 정신분열정동 장애, 우울증, 치매 및 양극성 장애 (예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애) 임의로 치매 또는 기분 장애를 포함하는 군으로부터 선택된 신경정신과 장애와 연관되는, 약학 조성물.
- [0430] 실시양태 58. 실시양태 49에 있어서, 정신병이 물질 남용 금단 (예컨대, 알콜, 오피오이드 또는 기타 물질 남용 금단)과 연관되는, 방법.
- [0431] 실시양태 59. 실시양태 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 근육내 경로로 투여되는, 방법/약학 조성물.
- [0432] 실시양태 60. 조증을 치료하기 위한 설하 필름 조성물로서,
- [0433] i. 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0434] ii. 하나 이상의 수용성 중합체 및
- [0435] iii. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하며,
- [0436] 상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 설하 필름 조성물.
- [0437] 실시양태 61. 정신병을 치료하기 위한 설하 필름 조성물로서,
- [0438] i. 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- [0439] ii. 하나 이상의 수용성 중합체 및
- [0440] iii. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하며,
- [0441] 상기 조성물은 매일 투여되고, 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 설하 필름 조성물.
- [0442] 실시양태 62. 실시양태 60 또는 실시양태 61에 있어서, 텍스메테토미딘이 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드로서 존재하는, 필름 조성물.
- [0443] 실시양태 63. 실시양태 60 또는 실시양태 61에 있어서, 투여량 유닛의 형태이고, 유닛당 존재하는 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 0.5  $\mu\text{g}$  내지 약 300  $\mu\text{g}$ 인, 필름 조성물.
- [0444] 실시양태 64. 실시양태 63에 있어서, 상기 투여량이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$ 인, 필름 조성물.
- [0445] 실시양태 65. 실시양태 60 또는 실시양태 61에 있어서, 필름이 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 필름 조성물.
- [0446] 실시양태 66. 실시양태 65에 있어서, 상기 추가적인 치료제가 동시에, 순차적으로 또는 적절한 기간으로 분리되어 투여되는, 필름 조성물.
- [0447] 실시양태 67. (a) 하나 이상의 유닛 투여량의 치료적 유효량의 텍스메테토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; (b) 상기 유닛 용량을 함유하는 완성된 용기; 및 (c) 조증 및/또는 정신병을 치료하기 위해 상기 투여량이 투여될 수 있음을 명시한 라벨 지침서를 포함하는, 키트로서,
- [0448] 상기 대상체는 비-불안 상태에 있는, 키트.
- [0449] 실시양태 68. 실시양태 3 내지 5에 있어서, 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 200  $\mu\text{g}$  인, 방법.

- [0450] 실시양태 69. 실시양태 3 내지 5에 있어서, 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 10 µg 내지 약 180 µg 인, 방법.
- [0451] 실시양태 70. 실시양태 3 내지 5에 있어서, 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드의 치료적 유효량이 약 30 µg 내지 약 100 µg 인, 방법.
- [0452] 실시양태 71. 실시양태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 불안해하는, 방법 또는 약학 조성물.
- [0453] 실시양태 72. 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 구강점막으로 (설하 또는 혀측으로) 투여하는 단계를 포함하는, 염려의 치료를 필요로 하는 염려를 치료하는 방법.
- [0454] 실시양태 73. 대상체에 유효량의 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 염려의 치료를 필요로 하는 염려를 치료하는 방법.
- [0455] 실시양태 74. 실시양태 72 또는 실시양태 73에 있어서, 대상체가 정신분열증으로 고통받는, 방법.
- [0456] **실시예 1: 텍스메데토미딘 설하 필름 제형**
- [0457] 표 6. 중합체 매트릭스 필름 조성물의 표면 상에 증착된 텍스메데토미딘

성분	농도 g/100 g (10 µg의 필름)	농도 g/100 g (20 µg의 필름)	기능
약물-함유 조성물			
텍스메데토미딘 하이드로클로라이드	0.136	0.267	활성제
하이드록시프로필 셀룰로스, HPC-SSL (MW = 40,000)	0.301	0.593	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 140,000)	0.301	0.593	필름 형성제
FD&C 블루 #1 그라놀라	0.002	0.004	안료
용매로서의 에틸 알코올	qs	qs	용매
중합체 매트릭스 조성물			
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 140,000)	4.803	4.768	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스, HPC-SSL (MW = 40,000)	4.803	4.768	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 370,000)	28.809	28.601	필름 형성제
패스트 에메랄드 그린 셰이드 (NO. 06507)	0.129	0.128	안료
수크랄로스, USP-NF 등급	0.993	0.985	감미료
페퍼민트 오일, NF	2.104	2.089	향미제
폴리에틸렌 옥사이드 (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (MW = 600,000)	57.618	57.202	필름 형성제 & 점막접착성
용매로서의 물	qs	qs	용매

- [0458]
- [0459] (A) 중합체 매트릭스의 제조 공정:
- [0460] 중합체 혼합물: 폴리에틸렌 옥사이드 및 패스트 에메랄드 그린 셰이드를 약 1400 rpm 내지 약 2000 rpm에서 180 분 이상 동안 물에서 혼합하였다. 수크랄로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 (분자량 140K), 하이드록시프로필 셀룰로스, HPC-SSL (분자량 40K) 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (분자량 370K)를 첨가하고, 약 1600 rpm 내지 2000 rpm에서 120 분 이상 동안 혼합하였다. 페퍼민트 오일을 물에 첨가한 다음, 생성된 분산액을 중합체 혼합물에 첨가하고, 30 분 이상 동안 혼합하였다. 생성된 혼합물을 350 rpm의 속도 및 22.9°C의 온도에서 30 분 이상 동안 진공 (248 torr) 하에서 추가로 혼합하였다.
- [0461] 코팅 스테이션: 물을 폴립 스탠드에 놓고, 선두 가장자리를 가이드 바 및 코팅 바를 통해 엮었다. 라이너의 실리콘-코팅된 면이 위를 향하도록 배치시켰다. 코팅 바 사이에 40 밀리미터의 갭이 유지되었다. 오븐 설정 점을

70°C로 조정하고, 최종 건조 온도를 85°C로 조정하였다.

[0462] 코팅/건조 공정: 중합체 혼합물을 가이드 바 및 코팅 바 사이의 라이너 상에 부었다. 라이너를 코팅 바에 액체가 남아 있지 않을 때까지 손으로 일정한 속도로 코팅 바를 통해 천천히 당겼다. 라이너를 안전 나이프를 사용하여 대략 12-인치 길이의 핸드 시트로 절단하였다. 각각의 핸드 시트를 건조 판에 놓고, 모서리를 탭핑하여, 건조 동안에 말림을 방지하였다. 핸드 시트를 수분 함량이 5 % 미만이 될 때까지 (대략 30 분) 오븐에서 건조시킨 다음, 건조 판으로부터 제거하였다. 코팅 중량을 허용 기준에 대해 확인한 다음, 충족되면 핸드 시트를 스테킹하여, PET 이형 라이너가 늘어선 34 인치 x 40 인치 호일 백에 넣었다.

[0463] (B) 증착 용액의 제조를 위한 공정:

[0464] FDC 블루를 180 분 이상 동안 에틸 알콜에 용해시켰다. 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드를 약 400 rpm 내지 약 800 rpm에서 10 분 동안 연속 교반하면서 에틸 알콜 용액에 첨가하였다. 하이드록시프로필 셀룰로스 (40K) 및 하이드록시프로필 셀룰로스 (140K)를 혼합물에 첨가하고, 모든 재료가 용해될 때까지 30 분 이상 동안 교반하였다.

[0465] (C) 마이크로-증착된 매트릭스의 제조를 위한 공정:

[0466] 위의 단계 (B)에서 수득된 증착 용액을 필요한 부피 (최종 생성물의 특이적 약물 생성물 강도에 따라 결정됨)로 피펫에 채웠다. 적절한 양 (1.5 마이크로리터 = 대략 5 µg)의 증착 용액을 단계 (A)에서 수득된 중합체 매트릭스 상에 (예컨대, 액적으로서) 증착시키고, 증착물/액적의 병합을 방지하고 필름의 개별 약물-함유 유닛으로의 후속 절단을 허용하도록 각각의 증착물 사이에 간격을 두고 총 10 회 (즉, 10 개의 증착물/액적) 반복하였다. 필름을 초기에 약물-함유 조성물의 단일 증착물을 함유하는 22 mm x 8.8 mm의 치수를 갖는 개별 유닛으로 다이 커팅하였다. 이어서, 다이 커팅된 마이크로-증착된 매트릭스를 10 분 동안 70°C 오븐에서 건조시키고, 추가로 약물-함유 조성물의 단일 증착물을 함유하는 각각의 유닛을 사용하여 10 개의 유닛으로 다이 커팅하였다.

[0467] (D) 패키징:

[0468] 각각의 결함이 없는 유닛을 개별적으로 호일 파우치에 밀봉한 다음, 열 밀봉하였다. 열 밀봉이 허용가능한 경우 패키지는 상업적 용도를 위해 허용가능한 유닛으로서 간주되었다.

[0469] 다른 유닛 강도 (예컨대, 40 µg 및 60 µg의 필름)를 약물-함유 조성물 내의 약물, 중합체 및 착색료의 농도를 변화시킴으로써 유사하게 제조하였다. 예를 들어, 40 µg 및 60 µg의 필름을 각자 위의 표 6에 기재된 20 µg의 약물-함유 조성물에 나타낸 약물, 중합체 및 착색료의 대략 2x 및 3x 양을 함유하는 약물-함유 조성물로부터 제조하였다.

[0470] **실시예 2:**

[0471] 표 7. 중합체 매트릭스 필름 조성물의 표면 상에 증착된 텍스메데토미딘

성분	농도 mg/유닛 (80 µg의 필름)	농도 mg/유닛 (120 µg의 필름)	농도 mg/유닛 (180 µg의 필름)	기능
약물-함유 조성물				
텍스메데토미딘 하이드로클로라이드	0.0945	0.142	0.213	활성제
하이드록시프로필 셀룰로스, HPC-SSL (MW = 40,000)	0.0812	0.122	0.183	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 140,000)	0.0812	0.122	0.183	필름 형성제
FD&C 블루 #1 그래놀라	0.0008	0.001	0.002	안료
용매로서의 에틸 알코올	q.s.	q.s.	q.s.	용매
중합체 매트릭스 조성물				
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 140,000)	0.627	0.627	0.627	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스, HPC-SSL (MW = 40,000)	0.627	0.627	0.627	필름 형성제
하이드록시프로필 셀룰로스 (MW = 370,000)	3.763	3.763	3.763	필름 형성제
패스트 에메랄드 그린 셰이드 (NO. 06507)	0.017	0.017	0.017	안료
수크랄로스, USP-NF 등급	0.130	0.130	0.130	감미료
페퍼민트 오일, NF	0.275	0.275	0.275	향미제
폴리에틸렌 옥사이드 (Sentry Polyox WSR 205 LEO NF) (MW = 600,000)	7.526	7.526	7.526	필름 형성제 & 점막접착성
용매로서의 물	qs	qs	qs	용매

[0472]

[0473] 표 7의 제형 (80 µg, 120 µg 및 180 µg)을 실시예 1에서 위에 기재된 바와 동일한 제조 공정을 사용하여 제조하였다.

[0474] 실시예 3: 양극성 조증을 갖는 대상체에서의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 설하 필름의 효능 및 안전성.

[0475] 연구 설계:

[0476] 연구는 연령 <65 세 및 연령 ≥65 세로 계층화된, 180 µg, 120 µg의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드, 또는 위약의 용량 양생법으로 1:1:1로 무작위화한 대략 382 명의 대상체를 등록하였다.

[0477] 양극성 I 또는 II 장애와 연관된 급성 불안이 있는 남성 및 여성 성인을 등록하였다. 대상체는 적격성을 판정하기 위한 스크리닝 절차를 겪는 동안 임상 연구 환경에 거주하거나 의료 감독 하에 유지하기 위해 입원하였다.

[0478] 대상체를 180 µg의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 설하 필름 또는 120 µg의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 설하 필름 또는 매칭하는 위약으로 무작위화하였다. 투약 전후에 주기적으로 효능 및 안전성 판정을 실시하였다.

[0479] 바이탈 징후, 맥박 산소측정기 및 리듬 스트립을 이용한 ECG는 임의의 PK 판정 전에 판정의 일정에 따라 측정되었다. 참가자는 투약의 완료 후 15 분에 원하는 대로 물이 허용되었다. 다양한 시점에서 안전성 및 내약성 판정을 실시하였다. 이벤트의 일정은 표 8을 참조한다.

[0480] 최종 연구일에 또는 조기 종결 시에 수득된 테스트 결과를 포함하여 조사자가 임상적으로 유의한 것으로 간주하는 임의의 비정상적인 바이탈 징후 측정, 임상 실험실 테스트, 신체 검사 소견 또는 ECG 파라미터를

반복하였다. 임상적으로 유의한 것으로 간주되는 임의의 테스트 비정상에 대해, 추적관찰 기간 동안 및 값이 기준선으로 (또는 정상 한계 이내로) 되돌아올 때까지 또는 조사자가 비정상이 안정적이고 더 이상 임상적 우려가 없다고 간주할 때까지 반복 분석을 수행하였다.

- [0481] 연구 약물 (또는 위약)의 혈장 농도의 결정을 위해 대략 4 mL의 정맥혈 (최소 1.2 mL 혈장을 수득하기 위함)을 설정 시간 간격으로 K2-EDTA 튜브에 넣었다. PK 혈장 샘플을 1 일차에 예정된 샘플링 시간의 10 분 이내에 수집하였다. 혈액 샘플을 수집하였다 (표 8).
- [0482] 위약은 효능뿐만 아니라 안전성 및 내약성을 보다 정확하게 판정하기 위해 비교기로서 선택되었다. 무작위화된, 이중-맹검 병렬 그룹 설계는 후원자, 모든 대상체 및 관련된 연구 직원이 치료 배정 및 결과로부터 차폐되어 잠재적인 편견을 최소화하도록 보장한다. 무작위화 비율은 치료 아암을 추측할 확률을 감소시킴으로써 맹검을 보장하는 추가적인 요소를 제공하였다.
- [0483] **적격성에 대한 진단 및 주요 기준:**
- [0484] *포함 기준*
- [0485] 1. 18 내지 75 세 연령의 남성 및 여성 환자 포함.
- [0486] 2. 양극성 I 또는 II 장애, 일반적으로 경조증, 조증 또는 혼합 에피소드에 대한 DSM-5 기준을 충족한 환자.
- [0487] 3. PANSS 흥분 구성요소 (PEC)를 포함하는 5 개의 항목 (충동 제어 불량, 긴장, 적대감, 비협조성 및 흥분)에서  $\geq 14$ 의 총 점수로 스크리닝 및 기준선에서 임상적으로 불안하다고 판단되는 환자.
- [0488] 4. 기준선에서 PEC의 5 개의 항목 중 1 개 이상에서  $\geq 4$ 의 점수를 갖는 환자.
- [0489] 5. 서면 동의서를 읽고, 이해하며, 제공한 환자.
- [0490] 6. 상세한 의료 병력, 신체 검사, 리듬 스트립을 이용한 12-리드 ECG, 혈액 화학 프로파일, 혈액학, 소변검사 및 주요 조사자의 견해에 의해 결정된 바와 같은 연구 참여 이전에 양호한 일반 건강상태였던 환자.
- [0491] 7. 연구 기간 내내 및 연구 종료 후 1 주 동안 의학적으로 허용가능하고 효과적인 피임 방법을 사용하는 데 동의한, 임신 잠재성이 있고 성적으로 활동적인 경우의 여성 참가자, 및 임신 잠재성이 있는 파트너와 성적으로 활동적인 경우의 남성 참가자. 참가자 및/또는 이들의 파트너가 사용할 수 있는 의학적으로 허용가능한 피임 방법은 금욕, 피임 환제 또는 패치, 살정제를 포함하는 다이어프램, 자궁내 장치 (IUD), 거품 또는 살정제를 포함하는 콘돔, 질 살정제 좌약, 외과적 살균, 및 프로게스틴 이식체 또는 주사를 포함한다. 금지된 방법은 다음을 포함한다: 리듬 방법, 금단, 콘돔 단독 또는 다이어프램 단독.
- [0492] *배제 기준*
- [0493] 1. 소변 스크리닝 동안에 음주측정기에 의한 알콜 또는 남용 약물 (THC를 제외함)의 양성 식별을 포함하여 급성 중독에 의해 유발된 불안이 있는 환자.
- [0494] 2. 치료 연구 전 4 시간 동안 벤조디아제핀 또는 기타 수면제 또는 항정신병 약물의 사용.
- [0495] 3. 알파-1 노르아드레날린성 차단제 (테라조신, 독사조신, 탐술로신, 알푸조신 또는 프라조신) 또는 기타 금지 의약을 이용한 치료
- [0496] 4. 심각한 자살의 위험이 있다고 판단되는 환자는 배제되어야 한다.
- [0497] 5. 스크리닝시 양성 임신 테스트를 받았거나 모유수유중인 여성 환자.
- [0498] 6. 수두증, 경련 장애, 또는 유의한 두부 외상, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 지주막하 출혈, 뇌종양, 뇌병증, 수막염, 파킨슨 질환 또는 국부 신경학적 소견의 병력을 갖는 환자.
- [0499] 7. 실신 또는 기타 실신 발작의 병력, 저혈량증의 현재 증거, 기립성 저혈압 (1, 3 및 5 분 측정치의 평균값),  $<55$ 의 분당 맥의 수의 스크리닝 및 기준선 심박수 또는 수축기 혈압  $<110$  mmHg 또는 이완기 BP  $<70$  mmHg.
- [0500] 8. 환자의 연구 참여에 임상적 영향을 미칠 수 있는, 조사자 또는 자격을 갖춘 피지명인이 임상적으로 유의하다고 간주하는 실험실 또는 ECG 비정상이 있는 환자 [진보된 심장 차단 (심박조율기가 없는 방실 차단 제2-등급 이상), 동기능부전 증후군의 진단].
- [0501] 9. 심각한 또는 불안정한 의학적 질병을 갖는 환자. 이들은 현재의 간 (중등도-중증의 간 장애), 신장, 위장병

학적, 호흡기, 심혈관 (허혈성 심장 질환, 울혈성 심부전 포함), 내분비학적 또는 혈액학적 질환을 포함한다.

[0502] 10. 현재의 불안 에피소드 전 30 일 이내에 임상시험용 약물을 받은 환자.

[0503] 11. 조사자에 의해 임의의 이유로든 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드를 받기에 부적합한 후보자로 간주되는 환자; 예컨대, 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드에 대한 알레르기 반응의 병력을 갖는 환자.

[0504] **치료 연구**

[0505] **치료 그룹에 대상체를 배정하는 방법**

[0506] 적격성의 확인 시, 대상체를 180  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 필름 또는 120  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 필름 또는 위약으로 무작위화하였다. 무작위화는 1:1:1 (180  $\mu\text{g}$  또는 120  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 또는 위약 및 연령 <65 세, 연령  $\geq$ 65 세로 계층화됨)로 125 명의 환자를 순열 블록 설계에 의해 각각의 아암에 배정하였다.

[0507] **테스트 제품, 용량 및 투여 방식:**

[0508] 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드는 설하 (SL) 투여를 위한 필름 제형이었다. 투약은 설하로 180  $\mu\text{g}$  또는 120  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드를 전달하였다. 제품은 약 1-3 분 이내에 구강점막 공간에서 용해된 대략 193.6  $\text{mm}^2$ 의 면적 및 0.7 mm의 두께의 작은 고체-용량 필름 제형이었다.

[0509] **투여**

[0510] 투약 시, 환자는 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 필름을 설하로 복용하는 방법 및 용해될 때까지 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드 필름을 설하 공동에 유지해야 한다는 지시를 받았다. 환자는 훈련된 직원 구성원의 감독 하에 자가-투여하였다. 환자가 자가-투여할 수 없는 경우, 이벤트를 기록하고, 대상체의 참여를 종료하였다.

[0511] **연구 절차**

[0512] 대상체는 병용 요법의 중지를 포함하여 임의의 연구-관련된 절차가 개시되기 전에 서면 동의서를 제공하였다.

[0513] 연구 동안 수행된 이벤트의 일정은 표 8에 제공되었다.



[0516]

활성	스크리닝	용량-전 <sup>1</sup>	치료 평가 1 일차											2 일차 추적관찰 (+1)	3 일차 복원	7 일차 (+2)		
			용량 후 시간 <sup>1</sup>															
			10 분	20 분	30 분	45 분	1 시간	1.5 시간	2 시간	4 시간	6 시간	8 시간	24 시간 (-9/+12 시간)					
시점	치료-전	-1 시간 내지 0 시간자																연구 종료
ACES <sup>5</sup>		X									X	X						
CGI-중증도 <sup>6</sup>	X	X																
CGI-개전 <sup>6</sup>			X									X						
C-SSRS	X	X														X		
국소 자극에 대한 협착 (SL) 관정 <sup>7</sup>				X										X				
리커트 척도				X														
호감도 질문				X														
약동학적 샘플링 <sup>8</sup>									X									
병용 약물	X	X															X	X
유해 사례	X	X															X	X

**이벤트 일정에 대한 참고:**

1. 용량-전 평가는 투약 15 분 이내 (15 내지 0 분)에 수행된 PEC 및 ACES를 제외하고 용량 전 60 분의 윈도우를 가졌다. 모든 용량-후 평가는 1.5 시간 평가 내내 -5/+15 분, 2 시간 평가에 대해 -5/+25 분 (+/-5 분 윈도우를 가진 PEC 제외함), 및 4, 6 및 8 시간 평가에 대해 ± 30 분의 윈도우를 가졌고, YMRS는 임의의 시간에 수행할 수 있다.
2. 세이프티 랩에는 화학, 혈액학, 소변검사, UDS (현지 랩, 스크리닝 시에만 수행됨), 알콜 음주측정기 (스크리닝시에만 수행됨), 소변 임신 (스크리닝시에만 수행됨)이 포함된다. 스크리닝/응학 랩: 소변 약물 스크리닝을 제외하고 스크리닝 전 7 일 이내에 채취한 현지 랩이 포함될 수 있다. 결과와 동일한 날에 이용가능하지 않은 경우, '테스크랩' 또는 비-CLIA 테스트를 수행할 수 있다; 확인을 위해, CLIA-인증 실험실로부터의 결과를 이용가능하다면 기록해야 한다. 샘플링 랩은 스크리닝, 3 일차 및 7 일차에 수행해야 한다.
3. 스크리닝 ECG가 투약 당일에 수행된 경우 용량-전에 대한 ECG를 반복할 필요가 없다. 치료 후 수집된 ECG는 PK 평가 이전에 수행되었다.

4. 휴지기 (횡좌) 바이탈 징후 (SBP, DBP 및 HR)는 스크리닝, 용량-전, 및 용량 후 30 분, 1, 2, 4, 6, 8 및 24 시간제에만 아니라 3 일차 및 7 일차에 5 분 동안 대상체의 팔와 상퇴에서 얻었다. 수축기 BP <90 mmHg, 이완기 BP <60 mmHg 또는 맥박 <60 bpm 인 경우 삼중 측정을 수행하였다. 기립성 측정치 (SBP, DBP, HR, 호흡수)는 스크리닝, 용량-전, 및 제 1 용량 후 2, 4, 8 및 24 시간제만 아니라 3 일차 및 7 일차에, 1, 3 및 5 분 후에 얻은 측정치와 함께, 대상체가 직립 시에 얻을 것이다.
5. 스크리닝, 용량-전 (용량 이전 15 분 이내) 및 용량 후 10, 20, 30, 45 분제에; 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 및 24 시간에 PEG 를 수행하였다. PORS 는 필요한 경우 PEG 순위평가가 이전에 수행되어야 한다. ACES 는 용량-전 (용량의 15 분 이내), 용량 후 2, 4 및 8 시간에 수행하였다.
6. CGI-중증도는 스크리닝 및 용량-전에 수행되었다. CGI-개선은 용량 후 30 분, 1, 2 및 4 시간에 수행되었다.
7. 국소 자극에 대해 용량 후 30 분, 2, 4 및 24 시간에 협측을 검사하였다.
8. PK 혈액 샘플을 용량 후 1, 4 및 8 시간 (깨어 있는 동안)에 수집하였다. 의사가 공급원 문서에 환자가 PK 샘플 수집에 도움이 되지 않는 정신 상태에 있다고 표시한 경우 샘플을 수집하지 않을 수 있다. 모든 또는 임의의 PK 채취의 비-준수 또는 거부는 배제되거나 BT 를 초래하지 않았다. 팔력 징후는 동일한 시점에 수행되는 경우 PK 샘플 채취 전에 수행되어야 했다.
9. 조사자는 기준선으로부터의 PEG 변화가 ≤40%인 경우 용량 2 시간 후 판정을 수행한 후 환자에 재-투약하도록 선택할 수 있다. 환자에 제1 용량 2 시간 후 판정을 완료한 후에 재-투약할 수 있다. 반복 투약은 필름의 절반을 투여한다. 환자에 제1 용량 후 12 시간 기간에 2 회 재투약할 수 있다. 제1 용량 2 시간 후 시점에 이 이벤트의 일정에 나열된 모든 판정은 재-투약 후 2 시간마다 반복되어야 한다. 재-투약 후 판정 1 시간 이내에 발생하는 제1 용량 후 4, 6 또는 8 시간제의 판정은 수행할 필요가 없었다.

[0517]

**연구 판정**

[0518]

**효능**

[0519]

연구 약물의 효과를 하기 위해 기재된 바와 같이 여러 검증된 기기를 사용하여 평가하였다.

[0520]

**PANSS - 흥분성 구성요소 (PEC)**

[0521]

**영 조증 순위평가 척도 (YMRS)**

[0522]

YMRS는 환자의 임상 병태의 주관적 보고서에 기반하여 조증 증상을 평가하는 11 개-항목 척도이다. 연구에 등록된 환자 집단을 특성화하는 데 사용되었다.

[0523]

**안전성**

[0524]

안전성을 AE의 모니터링 및 기록, 임상 실험실 테스트 결과 (혈액학, 생화학 및 소변검사), 바이탈 징후 측정 (수축기 및 이완기 혈압, 맥박으로서 측정된 심박수, 호흡수, 및 온도), ECG 및 신체 검사 소견에 의해 연구 동안에 판정하였다. 알려진 안전성 문제 (예컨대, 활동적 180 µg 용량 아암 또는 120 µg 아암에서 중증의 저혈압 또는 서맥의 높은 발생률)가 식별되면, DSMB는 후원자에게 통지하였다. 이러한 일이 발생하면, 후원자는 FDA

[0525]

에 통지하였고, 후원자는 더 낮은 용량으로 환자에 계속 투약하도록 선택할 수 있다.

[0526] **약동학**

[0527] 표 8 - 이벤트 일정에 따라 혈액 샘플 (4 ml)을 수집하였다. 각각의 대상체에 대해, 최대 3 개의 혈액 샘플 (혈액 12 mL)을 PK 분석을 위한 연구 동안 수집하였다. 게다가, 스크리닝 시 대략 30 mL의 혈액을 수집하고, 3 일차 퇴원 시 대략 15 mL의 혈액을 수집하고, 임상 실험실 테스트를 위해 7 일차 (+2)에 대략 15 mL의 혈액을 수집하였다. 연구 동안 수집된 혈액의 총 부피는 대략 72 mL인 것으로 예상되었다. 각각의 대상체에 대해, 최대 3 개의 혈액 샘플 (혈액 12 mL)을 PK 분석을 위한 연구 동안 수집하였다. 게다가, 스크리닝 시 대략 30 mL의 혈액을 수집하고, 3 일차 퇴원 시 대략 15 mL의 혈액을 수집하고, 임상 실험실 테스트를 위해 7 일차 (+2)에 대략 15 mL의 혈액을 수집하였다. 연구 동안 수집된 혈액의 총 부피는 대략 72 mL인 것으로 예상되었다.

[0528] **통계적 분석**

[0529] **약동학적 분석**

[0530] 텍스메테토미딘에 대한 혈장 농도 및 농도-시간 데이터를 사용하여 PK 파라미터를 계산하였다; 이 데이터 및 결과는 별도로 보고되었다. PK 데이터 분석에 대한 자세한 내용은 별도의 PK SAP에 설명되어 있다. PK 분석을 위한 별도의 SAP를 준비하였으며 데이터베이스 락 이전에 완결하였다.

[0531] **안전성 분석**

[0532] 모든 안전성 분석을 안전성 집단을 사용하여 수행하였다. 1 회 이상의 용량의 연구 약물을 받은 모든 대상체는 안전성 분석을 위한 집단에 포함되었다. 유해 사례 (AE)를 유형, 중증도, 심각성 및 치료와의 관계로 특성화하였다. 유해 사례는 MedDRA 버전 20.0을 사용하여 선호 용어 및 기관계 대분류로 코딩되었다.

[0533] **효능 분석**

[0534] 연구의 일차 효능 엔드포인트는 120 분에 PEC 총 점수의 기준선으로부터의 절대 변화였다. 치료 의향 집단은 분석되었고, 임의의 연구 의약을 복용하고 투약 후 기준선 및 1 회 이상의 효능 판정 둘 모두를 받은 모든 환자로 이루어졌다.

[0535] **결과 요약:**

[0536] **인구통계**

[0537] 인구통계 및 기준선 특질은 하기 표 9에 도시되어 있다.

[0538] 표 9: 인구통계

	텍스메테토미딘 설하 필름		위약 (N=126)	전체 (N=381)
	180 µg (N=126)	120 µg (N=129)		
평균 연령 (세)	46.0 (11.91)	45.7 (11.32)	45.1 (11.13)	45.6 (11.43)
여성 N (%)	44 (34.9)	52 (40.3)	44 (34.9)	140 (36.7)
인종 (% 백인/ % 비-백인)	38.9/61.1	44.4/55.6	39.7/60.3	41.0/59
BMI	32.53 (7.8)	31.24 (7.6)	32.56 (7.4)	32.10 (7.6)
진단: 우울	22%	16%	21%	20%
진단: 경조증	4%	11%	8%	8%
진단: 조증	47%	46%	50%	47%
진단: 혼합형 에피소드	24%	21%	17%	21%
진단: 명시되지 않음	3%	6%	4%	4%
기준선 PEC 평균	18	18	17.9	NA

[0539] 3. 효능

[0541] 텍스메테토미딘 설하 필름은 YMRS 척도에 의해 측정된 바와 같이 기준선으로부터 양극성 조증의 중증도를 유의하게 개선시켰다. 용량-후 24 시간째에 주요 효능 결과는 도 1에 제시되어 있으며 하기에 표로 만들었다 (표 10):

[0542] 표 10: YMRS (치료-의향 집단)의 기준선으로부터의 변화

시점 통계	180 ug 의 텍스메테토미딘 설하 필름 (N=126)	120 ug 의 텍스메테토미딘 설하 필름 (N=126)	위약 (N=126)
용량-전 (기준선)			
n	126	126	126
평균 (SD)	18.3 (7.38)	18.0 (7.11)	19.0 (8.11)
중앙값	18.0	18.0	18.0
최소, 최대	2, 42	4, 40	5, 50
용량-후 24 시간			
n	124	125	125
평균 (SD)	10.9 (6.64)	11.5 (6.54)	14.2 (8.83)
중앙값	10.0	11.0	12.0
최소, 최대	0, 33	0, 27	0, 48
기준선으로부터의 변화			
n	124	125	125
평균 (SD)	-7.4 (6.96)	-6.6 (6.33)	-4.8 (6.74)
중앙값	-6.0	-6.0	-4.0
최소, 최대	-36, 5	-22, 7	-39, 11
LS 평균, SE [1]	-7.5, 0.5	-6.9, 0.5	-4.4, 0.5
LSM 차이, SE [2]	-3.1, 0.7	-2.5, 0.7	
95% CI [2]	-4.5, -1.7	-3.9, -1.1	
p 값 [3]	<0.0001	0.0005	

영 조증 순위평가 척도 (YMRS)는 환자의 임상 병태의 주관적 보고에 기반하여 조증 증상을 평가하는 11 개 항목 척도이다.

[1] 치료 그룹당 최소 제곱 (LS) 평균 및 표준 오차 (SE).

[2] 치료 효과: 텍스메테토미딘 설하 필름 및 위약 사이의 최소 제곱 평균 (LSM) 차이, 표준 오차 (SE) 및 95% 신뢰 구간 (CI).

[3] 텍스메테토미딘 설하 필름 및 위약을 비교한 p 값.

[0543]

[0544] 결론

[0545]

텍스메테토미딘 설하 필름 치료는 양극성 장애 환자에서 YMRS에 의해 측정된 바와 같이 기준선으로부터 조증을 유의하게 개선시켰다. 도 1에 주어진 바와 같이, 운동 활동, 이노성, 사고 장애, 만족, 공격적 행동 및 외관에 대한 가장 강력한 영향이 측정되었다. 치료 효과는 180 ug의 경우 3.1 +/-0.7 SE의 감소 및 120 ug의 경우 2.5 +/-0.7 SE의 감소를 나타낸다. 이들 데이터는 약 2 내지 3의 YMRS 감소가 달성되었음을 보여준다 (대략 30% 내지 40% 감소). PANSS 점수로부터 EC (홍분 구성요소) 항목을 제거함으로써, 비-불안 환자에서 텍스메테토미딘의 효과가 식별되었다. 여기서 이들 데이터는 텍스메테토미딘이 비-불안 환자에서의 조증을 감소시킴을 확인시켜준다.

[0546]

실시예 4: 정신분열증 환자에서의 염려 및 정신병의 치료

[0547]

정신분열증 환자에 120 ug 및 180 ug 용량의 필름을 투여하고, 24 시간에 걸쳐 모니터링하였다. PANSS 총계 마이너스 PEC를 계산하였다. 결과는 표 11에 나타나 있다.

[0548] 표 11은 텍스메테토미딘 박막 120 및 180 µg의 설하 투여 후 PANSS 총계 마이너스 PEC의 변화를 묘사한다.

		치료 그룹		
		Dex 180 µg	Dex 120 ug	위약
기준선	N	126	129	126
	평균	68.52	69.36	68.15
	Std	12.03	12.32	10.78
	중앙값	68	71	68
	최소	43	40	45
	최대	106	99	98

[0549]

6 시간	분석 값	N	125	127	124
		평균	61.78	62.12	64.07
		Std	11.83	11.69	12
		중앙값	62	62	63
		최소	36	38	41
		최대	91	87	102
	기준선으로부터의 변화	N	125	127	124
		평균	-6.73	-7.35	-4.17
		Std	7.89	7.12	6.46
		중앙값	-5	-6	-4
		최소	-30	-32	-31
		최대	12	7	16
		LS 평균, SE	-6.9, 0.6	-7.0, 0.6	-4.4, 0.6
		LS 평균 차이, SE	-2.5, 0.8	-2.6, 0.8	
95% CI	-4.1, -0.9	-4.3, -1.0			
P-값 (대 위약)	0.0029	0.0016			
24 시간	분석 값	N	125	127	125
		평균	61.17	62.73	62.39
		Std	11.45	11.72	12.33
		중앙값	62	63	62
		최소	37	38	41
		최대	88	89	99
	기준선으로부터의 변화	N	125	127	125
		평균	-7.46	-6.92	-5.58
		Std	8.09	6.32	7.51
		중앙값	-6	-6	-5
		최소	-31	-26	-29
		최대	10	10	23
		LS 평균, SE	-7.6, 0.6	-6.5, 0.6	-5.8, 0.6
		LS 평균 차이, SE	-1.7, 0.9	-0.7, 0.8	
95% CI	-3.5, -1	-2.4, 0.1			
P-값 (대 위약)	0.0404	0.4062			

[0550]

[0551] 결론: 환자는 텍스메테토미딘 설하 필름 치료가 표 11에 나타난 바와 같이 기준선으로부터 정신병을 유의하게 개선하였음을 입증하는 PANSS 총계 마이너스 PEC의 유의한 개선을 보였다.

[0552] 실시예-5: 스마트-큐브 시스템을 사용한 마우스에서 텍스메테토미딘 하이드로클로라이드 염의 항정신병 효과.

[0553] 텍스메테토미딘이 항-정신병 효과를 갖는다는 것을 확인하기 위해, 본 발명자들은 스마트큐브® 시스템 (Psychogenics, Inc., Paramus, NJ; 그 전체가 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제7,580,798호를 또한 참고 함)을 사용하였다. 이 시스템은 마우스 행동 데이터로부터 파생된 특징부를 사용하여, 신경-정신과적 증상을 치료하는 것으로 알려진 시판되는 약물의 부류와 연결된 행동 특징부 세트의 독점 참조 데이터베이스와 특징부를

비교함으로써 신경-정신과적 증상을 치료하기 위한 화합물의 능력에 대해 화합물을 분류한다. 따라서, 시스템은 알려진 검증된 효과가 있는 약물에 대한 화합물의 효과를 비교함으로써 화합물의 정신과적 효과를 식별하는 모델로서 사용될 수 있다.

- [0554] 알려진 약물에 대한 동물의 반응을 비교함으로써, 테스트 약물은 이의 기능에 따라 카테고리화될 수 있다; 예를 들어, 환각제, 불안유발제, 진통제, 인지 증진제, 정신자극제, 기분 안정화제, 고용량 항-정신병제, 항-정신병제, 진정제/수면제, 항불안제, 고용량 항우울제, 항우울제.
- [0555] 자동화된 파이프라인을 통해 원시 데이터로부터 모든 특징부가 추출되면, 독점적인 생물정보학 알고리즘을 사용하여, 특징부의 그룹을 역상관화하고 상이한 관심 그룹을 가장 잘 분리하는 값의 조합을 찾았다. 각각의 용량에서의 각각의 화합물에 대해, 시스템은 약물이 활성일 확률을 제공하고 이러한 추정 활성을 상이한 관심 부류로 분류한다.
- [0556] 본원에 사용된 스마트큐브 참조 데이터는 여러 용량 범위에서 테스트된 항-정신병제를 포함한다. 범례에 표시된 바와 같은 "항-정신병제" 대 "고용량 항-정신병제"는 항-정신병제 참조 데이터가 용량-의존적이라는 개념을 반영한다. 항-정신병제는 더 많은 용량으로 투여될 때, 추가적인 수용체 시스템에 관여할 수 있으므로, 마우스 행동에 상이하게 영향을 미칠 수 있다.
- [0557] 재료 및 방법:
- [0558] 동물: Taconic Laboratories로부터의 수컷 C57/B16 마우스 (그룹당 N=12)를 사용하였다. 수령 시, 마우스를 케이지당 4 마리 마우스로 OPTI 마우스 통풍 케이지에 그룹-수용하였다. 마우스를 테스트 전 1 주 이상 동안 콜로니 방에 순응시키고, 후속적으로 대략 8-9 주령에 테스트하였다. 적절한 건강 및 적합성을 보장하고 조작과 연관된 비-특이적 스트레스를 최소화하기 위해 연구의 개시 전에 모든 동물을 검사하고 취급하고 청량하였다.
- [0559] 연구의 과정 동안, 12/12 명/암 주기를 유지하였다. 실온을 20 내지 23°C로 유지하고, 상대 습도를 약 30 - 70% 사이로 유지하였다. 사료 및 물을 연구의 지속기간 동안 자유식으로 제공하였다.
- [0560] 연구를 시작하기 전 최대 1 주 동안 동물을 동물 사육장에 적응시켰다. 보관실에서 실온 및 습도를 연속적으로 기록하였다. 실험자(들)는 치료 분포에 대해 맹검되었다. IACUC 위원회 및 PGI의 표준 운영 절차 (SOP)에 의해 승인된 확립된 프로토콜에 따라 행동 테스트를 실시하였다. 표준 안전 예방조치를 모든 연구에 적용하였다. 동물실 및 실험실에서 근무하는 직원은 보호복을 착용하였다.
- [0561] 치료: 7 개의 그룹 (그룹당 N=12)
- [0562] 테스트된 모든 화합물을 NP3 (비히클 용액)로 제형화하였다: 5% Pharmasolve; 30% P3 (1:1:1 PEG200:PEG400:프로필렌 글리콜); 65% 식염수; pH는 5.1-6임.
- [0563] 모든 스마트큐브 실험을 비히클로서 NP3를 사용하여 동일한 설정 하에서 실시하였다.
- [0564] 테스트 그룹은 다음과 같다:
- [0565]
  - 비히클: NP3
- [0566]
  - 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05 mg/kg의 텍스메데토미딘
- [0567] 본원에 사용된 참조 화합물 (구안파신 및 클로니딘)에 대한 데이터를 Psychogenics에서 제공하였다.
- [0568] 판정을 위해 동물을 스마트큐브에 배치하기 전에 테스트 화합물을 15 분 동안 복강내 (IP) 주사하였다.
- [0569] **스마트큐브 범례의 설명:**
- [0570] **비히클:** 비히클 (NPS)로 복강내 (IP) 주사된 마우스의 활성 프로파일
- [0571] **미지의:** 이 표지는 스마트큐브 알고리즘이 약물 대 비히클 대조군에 대해 동물과 마우스 행동을 구분하고 분류할 수 있지만 약물-부류 시그니처를 배정할 수 없을 때 배정된다.
- [0572] **항정신병제:** 스마트큐브는 테스트 화합물을 이용한 마우스 행동을, 치료적으로 관련된 용량의 시판되는 항-정신병제를 이용한 치료와 유사한 것으로서 분류한다.
- [0573] **고용량 항정신병제:** 스마트큐브는 테스트 화합물에 대한 마우스 행동을, 치료적으로 고용량으로서 간주되는 용량의 시판되는 항-정신병제를 이용한 치료와 유사한 것으로서 분류한다. 고용량의 항-정신병제는 종종 진정을

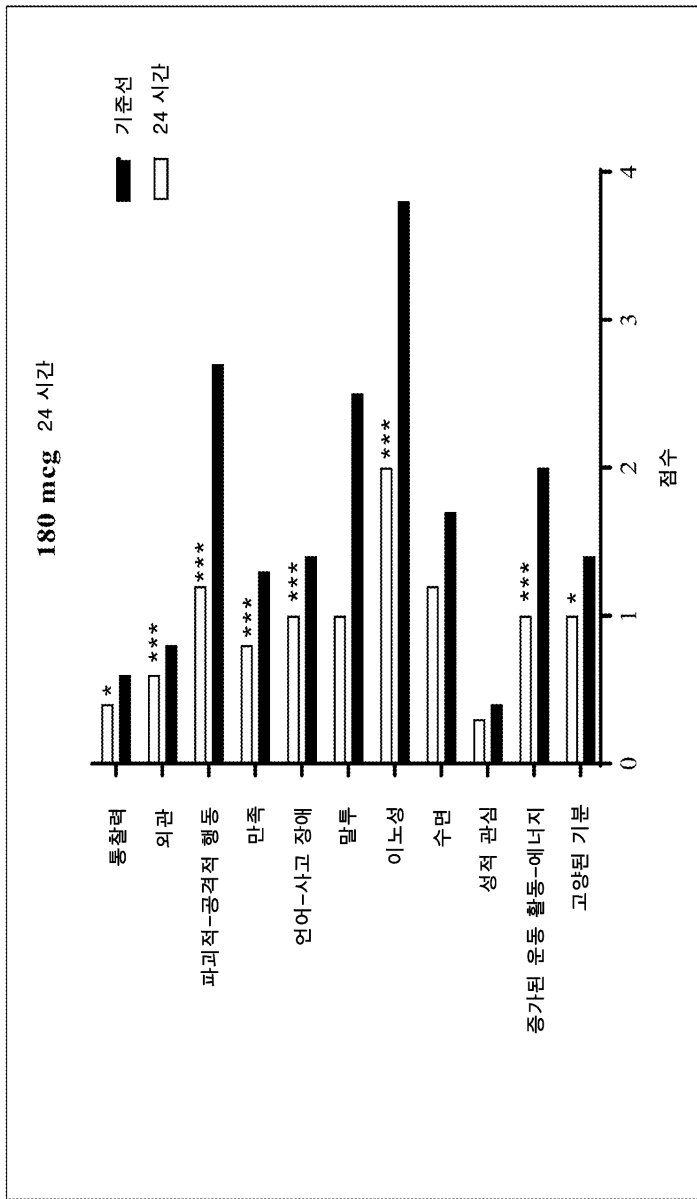
유발한다.

- [0574] **항우울제:** 스마트큐브는 테스트 화합물을 이용한 마우스 행동을, 치료적으로 관련된 용량의 시판되는 항-우울제를 이용한 치료와 유사한 것으로서 분류한다.
- [0575] **고용량 항우울제:** 스마트큐브는 테스트 화합물에 대한 마우스 행동을, 치료적으로 고용량으로서 간주되는 용량의 시판되는 항-우울제를 이용한 치료와 유사한 것으로서 분류한다.
- [0576] **부작용:** 스마트큐브는 테스트 화합물을 이용한 마우스 행동을, 고용량의 치료적으로 활성인 화합물에서 관찰되는 일부 부작용과 유사한 것으로서 분류한다. 부작용은 예를 들어, 중증의 진정, 손상된 보행운동 또는 발작일 수 있다.
- [0577] **결과:**
- [0578] 부류 분석에 대한 결과는 각각의 용량에 대해 합이 100인 백분율을 갖는 표준화된 막대 차트로서 제시된다. 백분율은 분류자가 비히클 그룹 및 테스트 그룹 간에 구분할 수 있는 확률을 나타낸다. 패턴은 배정된 부류 시그니처를 나타낸다.
- [0579] **텍스메데토미딘은 스마트큐브에서 항정신병제 시그니처를 갖는다.**
- [0580] 알파2-아드레날린성 수용체 작용제인 텍스메데토미딘의 농도를 증가시키면서 투약된 (IP mg/kg; 그룹당 N=12) 마우스로부터의 스마트-큐브 시그니처 (도 2(a)). 스마트-큐브 딥 러닝 분류자는 텍스메데토미딘을 주사한 마우스의 표현형 행동을 알려진 화합물로 수득된 참조 데이터의 라이브러리와 비교함으로써 활동 시그니처를 배정한다. 10, 20 및 50 mcg/kg (0.01, 0.02, 0.05 mg/kg)에서, 스마트-큐브는 텍스메데토미딘 그룹을 증가된 정확도 (비히클과 비교하여)로 용량-의존적으로 분류하고, 항정신병제 시그니처를 배정한다. 더 많은 용량의 텍스메데토미딘을 이용하면 항정신병제 시그니처가 고용량의 항-정신병제의 시그니처로 변화된다.
- [0581] 1, 2 및 5 mcg/kg에서, 스마트큐브는 마우스 행동을 비히클에 대한 마우스의 행동과 구별할 수 없다. 이는 이러한 농도에서 텍스메데토미딘이 비활성이라는 것을 의미하지 않으며, 단지 마우스에서 관찰된 행동 변화가 너무 미묘하여 분류자에 의해 검출될 수 없음을 나타낸다.
- [0582] 알파2-아드레날린성 수용체의 작용제 둘 모두인 구안파신 및 클로니딘이 용량-의존적 방식으로 유사한 시그니처를 나타냄을 보여주는 Psychogenics의 참조 데이터. 용량은 mg/kg 단위이다 (도 2(b)). 치료적 유효 용량에서, 분류자는 구안파신에 시그니처를 배정할 수 없는 반면, 더 많은 용량에서는 항-정신병 시그니처가 고용량의 항-정신병 시그니처로 전환된다.
- [0583] 이들 데이터는 텍스메데토미딘이 인간을 치료하기 위해 사용되는 검증된 항-정신병제와 유사한 행동 특징부를 변화시킴을 확인시켜준다.

도면

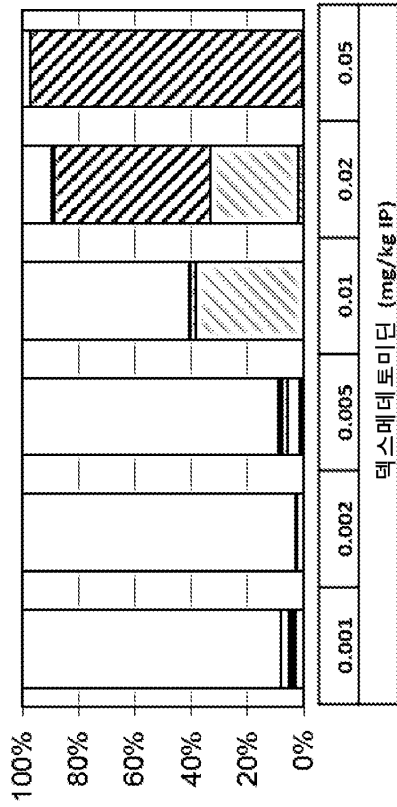
도면1

도 1: 180 µg의 덱스메데토미딘 하이드로클로라이드 실하 필름의 투여 후 24 시간째에 양극성 장애 환자에서의 YMRS 척도의 개신. 별표는 24 시간째에 위약 대비 유의성을 나타냈다. \*p<0.05; \*\* p<0.01 및 \*\*\* p<0.005



도면2a

도 2a: 항정신병 약물과 유사한 덱스메토포미딘 하이드로클로라이드 (상이한 용량)의 스마트-큐브 시그니처를 묘사하고, 도 2b는 2 개의 알파 2-아드레날린성 수용체 작용제 (구안파신 및 클로니딘)의 스마트-큐브 시그니처를 묘사한다.



도면2b

