



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I629066 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 11 日

(21) 申請案號：103134522 (22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 03 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/70 (2006.01)* *A61K31/4174 (2006.01)*  
*A61K47/32 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*  
*A61M37/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/10/07 美國 61/887,862

(71) 申請人：帝國製藥美國股份有限公司 (美國) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)  
美國

(72) 發明人：朋皮拉帕 阿查拉 PONGPEERAPAT, ADCHARA (TH)；傑恩 艾密特 JAIN, AMIT (US)；伯納 布雷特 BERNER, BRET (US)；溫 建業 WEN, JIANYE (US)；首藤 十太郎 SHUDO, JUTARO (JP)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希

(56) 參考文獻：  
TW 187070 TW 200738645

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：21 共 84 頁

## (54) 名稱

使用右美托咪啉經皮組成物用於治療注意力不足過動症、焦慮及失眠的方法及組成物  
 METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, ANXIETY AND INSOMNIA USING DEXMEDETOMIDINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS

## (57) 摘要

本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉(dexmedetomidine)之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置至經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療 ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。亦提供經配置用以遞送足夠施行主題方法之一定量右美托咪啉的經皮裝置，以及包含此經皮遞送裝置之套組。

Aspects of the invention include methods of treating ADHD, anxiety or insomnia by applying a transdermal delivery device containing a dexmedetomidine composition formulated to deliver an amount of dexmedetomidine to a subject diagnosed as having ADHD, anxiety or insomnia. In practicing methods according to certain embodiments, a transdermal delivery device having a dexmedetomidine composition is applied to a subject and is maintained in contact with the subject in a manner sufficient to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient to treat ADHD, anxiety or insomnia in the subject. Also provided are transdermal delivery devices configured to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient for practicing the subject methods, as well as kits containing the transdermal delivery devices.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

使用右美托咪啉經皮組成物用於治療注意力不足過動症、焦慮及失眠的方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ATTENTION  
DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, ANXIETY AND INSOMNIA  
USING DEXMEDETOMIDINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS

## 【技術領域】

相關申請案之相互參照

依照35 U.S.C. §119(e)，本申請案係聲請2013年10月7日申請之美國臨時申請案序號第61/887,862號之申請日的優先權，該揭示文係以引用的方式併入本文中。

【0001】 本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉(dexmedetomidine)之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置至經診斷患有ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。亦提供經配置用以遞送足夠施行主題方法之一定量右美托咪啉的經皮裝置，以及包含此經皮遞送裝置之套組。

## 【先前技術】

【0002】 注意力不足過動症(ADHD)為一種神經行為障礙其特徵主要為不注意、注意力容易分散、紊亂、拖延和健忘。注意力不足過動症為一種典型地顯示在學齡前和小學時期的兒童中，使這些兒童難以控制其行為或集中注意之症狀。在美國預估有百分之3至5的兒童，或約2百萬的

兒童患有注意力不足過動症(ADHD)。威信，在一個班 24 至 30 位兒童中，可能有至少一位兒童具有 ADHD。ADHD 其特徵為不注意、過動和衝動。美國精神醫學學會之精神疾病診斷與統計手冊已建立三種 ADHD 亞型。主要為不注意型(ADHD-PI)之 ADHD 的表現癥狀包括容易煩躁、健忘、作白日夢、紊亂、專注性差及難以完成工作。主要為過動-衝動型之 ADHD 其表現為過度煩躁和坐立不安、過動、難以等待和坐在位置上、不成熟的行為；亦可能出現破壞性行為。混合型 ADHD 為一種主要為不注意型 ADHD 和主要為過動-衝動型 ADHD 之組合。

【0003】 焦慮症為一種精神性病徵其特徵在於過度深思熟慮、擔憂、不安、恐懼和害怕未來不確定性(基於真實或想像事件)，其可能影響生理和心理健康。美國精神醫學學會已建立此術語焦慮係包括四個特點或經驗，患有焦慮症的個人可能具有：精神恐懼、身體緊張、身體癥狀和解離性焦慮。

【0004】 失眠為一種睡眠障礙，其中係具有無法入睡或保持理想睡眠狀態。失眠通常被認為是一種現象且為伴隨睡眠、醫療及/或精神病症之癥狀，其特徵為持續性難以入睡、保持睡眠狀態或受低劣的睡眠品質所苦。失眠典型地會跟隨著當清醒時之功能障礙。失眠可能發生在任何年齡，但特別常見的係在年長者中。失眠可能持續一段短的時間(例如，持續少於三週)或長的時間(例如，持續 3-4 週以上)，其通常會造成記憶問題、憂鬱、易怒和增加心臟疾病以及車禍相關意外的風險。

【0005】 右美托咪啶為美托咪啶之 S-鏡像異構物且為  $\alpha_2$ -腎上腺素受體之促效劑，其係用作為加護病房中之鎮靜醫療及經由麻醉師對需要鎮靜之插管和無插管的病患用於手術或短期處理。 $\alpha_2$ -腎上腺素受體為一與  $G_i$  異源性三聚 G-蛋白結合之 G-蛋白偶合受體，其包括三個高異源性亞型，包括  $\alpha_{2a}$ 、 $\alpha_{2b}$  和  $\alpha_{2c}$ -腎上腺素受體。 $\alpha_2$ -腎上腺素受體之促效劑係經由對中樞神經系統的效用而涉及鎮靜、肌肉鬆弛和止痛。

【0006】 右美托咪啶係用於臨床的情況經由非經腸、靜脈內或口服給

藥作為鎮靜劑，因此需要在醫院環境中由醫療專業人員嚴密監督。右美托咪啉目前係在臨床(例如醫院)環境用於插管或呼吸器患者之鎮靜，以及用於非插管患者之鎮靜，作為手術、放射線攝影或診療過程期間監測麻醉之一部份。右美托咪啉亦證明可用於非插管患者供持續性靜脈內輸注，因為其對於呼吸無不良的影響。

### 【發明內容】

【0008】 本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置給經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療 ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。亦提供經配置用以遞送足夠施行主題方法之一定量右美托咪啉的經皮裝置，以及包含此經皮遞送裝置之套組。

### 詳細說明

【0009】 本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置給經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療 ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。亦提供經配置用以遞送足夠施行主題方法之一定量右美托咪啉的經皮裝置，以及包含此經皮遞送裝置之套組。

【0010】 在更詳細描述本發明之前，請了解，本發明並不限於所描述之特定實施例，因而，當然可作變化。亦應了解，文中所用的術語僅針對描述特定實施例之目的，且不希望受限制，因為本發明之範圍將僅受限於所附屬之申請專利範圍。

【0011】 當提供一數值之範圍時，應了解各介於之間的值，除非文中有清楚地指出，否則係至下限單位之十分之一，介於該範圍之上限和下限

間和任何其他所述或該所述範圍之間的值，係涵蓋在本發明內。這些較小範圍的上限和下限可獨立地包括在較小範圍內並亦涵蓋在本發明內，需視任何所述範圍中特定的排除限制而定。當所述的範圍包括一或二種此限制時，排除任一或其二者之該等所包括的限制之範圍亦包括在本發明中。

**【0012】** 特定的範圍在文中係以「大約」放在數值之前來表示。術語「大約」用於文中係對其後的精確數字，以及接近或大概的數字提供文字支持。在決定一數字是否接近或大概為特定描述之數字時，在其所代表的內文中，此接近或近似未描述的數字可為提供此特定描述數字之實質同等值的數字。

**【0013】** 除非另有定義，否則所有文中所用的技術和科學術語係具有如本發明所屬技術之一般技術者所正常理解的相同意義。雖然在施行或試驗本發明中可使用任何類似或等同該等文中所述的方法和物質，但代表性的說明方法和物質為目前所描述。

**【0014】** 本說明書中所引述的所有公開案和專利係以引用的方式併入本文中，如同各個別的公開案或專利係特定和個別標出以引用的方式併入且係以引用的方式併入文中用以揭示和描述與該等公開案所引述有關的方法及/或物質。任何公開案之引述係因其揭示乃在申請日期之前，而不應解釋為承認本發明無權先於該憑藉先前發明之公開案。再者，所提供的公開日期可能與實際的公開日期不同，其可能需要獨立地確認。

**【0015】** 請注意，如文中和所附的申請專利範圍中所用，除非文中有清楚指出，否則單數形式「一」係包括複數參照物。進一步請注意，申請專利範圍可撰寫草案以排除任何選擇性元素。因而，此項陳述係希望作為使用與申請專利範項目描述有關的此專業術語如「單獨」、「僅」和其類似術語和使用「負面」限制之前置基礎。

**【0016】** 熟習本項技術者在閱讀此揭示文後應明瞭，文中所描述和說明的各個別的實施例具有分立的元件和內容，在不悖離本發明之範圍和精神下，其可容易地與任何其他數個實施例的內容分開或組合。任何所引述

的方法可以所引述事件之順序或其他邏輯上可能的順序來進行。

**【0017】** 在進一步描述本發明各種實施例中，首先係更詳細的審視用於施予一經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者一具有右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置並將此經皮遞送裝置以足以遞送一定量右美托咪啉用以治療患者中 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸之方法。接著係描述適用於施行主題方法之經皮遞送裝置。然後審視包括所述之經皮遞送裝置的套組。

### 以右美托咪啉經皮遞送裝置用於治療注意不足過動症(ADHD)、焦慮或失眠之方法

**【0018】** 本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置給經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療 ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。術語「經皮」就其習用的意義係用來指給藥路徑，其中活性劑(亦即藥物)係穿過皮膚(例如局部給藥)或黏膜來遞送，供全身性分布。因而，如文中所述之經皮右美托咪啉組成物係包括經由一或多個皮下組織、真皮和表皮，包括角質層、馬爾德基氏層、棘狀層和基底層，遞送給患者之組成物。因此，含有經皮右美托咪啉組成物之長時經皮遞送裝置可施用在任何方便的部位，例如手臂、腿、臀部、腹部、背部、頸部、陰囊、陰道、臉、耳後、頰內以及舌下。在描述本發明方法中，術語「患者」係指施用此經皮組成物並保持接觸之人類或生物體。因而，本發明之患者可包括(但不限於)哺乳動物，例如人類和其他靈長類，例如黑猩猩和其他猿類以及猴類；等等，其中在特定的實施例中，該患者為人類。術語患者亦指包括任何年齡、重量或其他生理特徵之人類和生物體，其中該患者可為成人、兒童、嬰兒或新生兒。根據特定的實施例，治療 ADHD 或相關病症、焦慮或失眠之方法係包括治療少年患者。在這些實施例中，此患者

可為 8 歲以下的兒童，例如 5 歲以下的兒童。

【0019】 右美托咪啶之經皮給藥可為被動的或主動的。「被動」運輸係指右美托咪啶組成物係在無施予能量下穿過或黏膜來遞送(亦即磨擦或熱)且主要係依隔層(例如皮膚或黏膜)的滲透性而定及藉由遞送的熵。然而，根據特定的實施例，經皮給藥亦可包括右美托咪啶組成物之主動運輸穿過皮膚或黏膜。主動運輸可為任何在連同施予能量下，足以經由皮膚或黏膜運送組成物之方便的方法，並除了其他方法外可包括(但不限於)微針遞送、促進擴散、電化-製造梯度、離子電泳系統。

【0020】 如上所概述，在本發明實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啶之經皮遞送裝置施予一患者，並以足以遞送一定量之右美托咪啶治療該患者之 ADHD、焦慮或失眠的方式與該患者接觸。術語「ADHD」係指精神病症或神經行為障礙，其特徵為不注意或過動和衝動或其組合等明顯的困難。ADHD 如文中所用係包括精神疾病診斷與統計手冊(DSM-V)所稱的該病症的三種亞型，其包括主要不注意型(ADHD-PI 或 ADHD-I)、主要過動-衝動型(ADHD-HI 或 ADHD-H)或二者之混合(ADHD-C)。在特定的實施例中，與 ADHD 相關的病症亦可藉由此主題方法來治療，此相關的病症包括(但不限於)腿部不安症候群、對立反抗和品行疾患、雙極性障礙、重度憂鬱症、焦慮症、強迫症以及睡眠障礙包括失眠、阻塞型睡眠呼吸中止症候群。術語「焦慮症」如文中所用以其習用的意義係指精神性病症，其特徵在於過度深思熟慮、擔憂、不安、恐懼和害怕未來不確定性(基於真實或想像事件)，其可能影響生理和心理健康(例如，依照美國精神醫學學會焦慮確立係包括精神恐懼、身體緊張、身體癥狀和解離性焦慮)並可包括。焦慮症廣泛性焦慮(GAD)、恐慌症、恐懼和分離性焦慮症。再者，術語「失眠」如文中所用以其習用的意義係指特徵為無法入睡或保持理想睡眠狀態之病症。失眠可能包括任何嚴重的睡眠、醫學和精神病症，其特徵為持續性難以入睡、保持睡眠狀態或受低劣的睡眠品質所苦。

【0021】 在本發明之實施例中，一患者係經診斷具有 ADHD、焦慮

或失眠。患者可由合格的專業醫療人員使用適合的方法，例如友美國精神醫學學會提出之方法診斷出患有 ADHD、焦慮或失眠。在特定的情況下，ADHD、焦慮和失眠係根據精神疾病診斷與統計手冊(例如，2013 年 5 月發行的 DSM-V)所提供的準則來診斷。

**【0022】** 在特定的情況下，患者係藉由精神疾病診斷與統計手冊(例如，2013 年 5 月發行的 DSM-V)而診斷出具有 ADHD 三種亞型的其中一種：主要不注意型(ADHD-PI 或 ADHD-I)、主要過動-衝動型(ADHD-HI 或 ADHD-H)或二者之混合(ADHD-C)。在特定的實施例中，亦可診斷患者中之 ADHD 相關病症，此相關病症包括(但不限於)腿部不安症候群、對立反抗和品行疾患、雙極性障礙、重度憂鬱症、焦慮症、強迫症以及睡眠障礙包括失眠、阻塞型睡眠呼吸中止症候群。

**【0023】** 在其他的情況下，患者係根據愛普渥斯嗜睡度量表、睡眠障礙問卷、匹茲堡睡眠品質評量表、失眠嚴重度量表以及使用睡眠日記追蹤睡眠模式、測量睡眠中活動之多導睡眠圖、評估睡眠-清醒模式之活動記錄器，其他診斷失眠之方法。

**【0024】** 又在其他的情況下，患者係藉由精神疾病診斷與統計手冊(例如，2013 年 5 月發行的 DSM-V)來診斷，例如根據評估兒童中廣泛性焦慮、恐慌症、創傷後壓力症候群、強迫症和分離性焦慮症之診斷準則。

**【0025】** 在某些實施例中，此等方法進一步係包括診斷患者具有一或多項 ADHD、焦慮和失眠。在特定的情況下，診斷 ADHD、焦慮和失眠可包括進行醫療檢查，例如排除其他觀察到的癥狀因素。例如，診斷 ADHD 可包括從患者中收集資料，如經由面談、問卷或審視之前的醫療狀況、睡眠日記、夜間活動、家族史和行為記錄。此項可包括收集記錄，其可包括觀察患者中不注意、過動、衝動或不安的癥狀。

**【0026】** 診斷失眠可包括根據愛普渥斯嗜睡度量表、睡眠障礙問卷、匹茲堡睡眠品質評量表、失眠嚴重度量表以及使用睡眠日記追蹤睡眠模式、測量睡眠中活動之多導睡眠圖、評估睡眠-清醒模式之活動記錄器、其他診



斷失眠之方便方法的醫療檢查、面談、問卷和睡眠測試。

【0027】 診斷焦慮可包括從患者中收集資料，如經由面談、問卷或審視之前的醫療狀況、家族史和行為記錄。在這些實施例中，經診斷具有焦慮之患者可進一步評估用以測定該患者是否具有一或多項廣泛性焦慮、恐慌症、創傷後壓力症候群或強迫症。當該患者為兒童時，診斷可包括測定該患者是否具有分離性焦慮症。

【0028】 如上所論述，此等方法包括於經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者的皮膚表面施予一具有包含右美托咪啶和感壓黏著劑之右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置並以於一段時間內足以遞送右美托咪啶供治療患者中 ADHD、焦慮或失眠之方式保持此經皮遞送裝置與患者接觸。「治療」係指至少抑制或改善困擾患者之症狀的有關癥狀，其中抑制和改善就廣義上而言係用來指至少一種參數之規模上的降低，例如與 ADHD、焦慮或失眠有關的癥狀。因而，治療 ADHD、焦慮或失眠係包括其中 ADHD、焦慮或失眠被完全抑制，例如防止發生或停止，例如中止，使得該患者不再感受到 ADHD、焦慮或失眠。

【0029】 在本發明之實施例中，此等方法係包括將具有右美托咪啶組成物的經皮遞送裝置施予患者並將此經皮遞送裝置以遞送足以治療患者中 ADHD、焦慮或失眠之一定量右美托咪啶的方式保持與患者接觸。在特定的實施例中，此等方法係包括保持此經皮遞送裝置以足以遞送一鎮靜量之右美托咪啶的方式與患者接觸。「鎮靜」係指右美托咪啶組成物係經調配用以遞送一定量的右美托咪啶給患者，其造成至少部份鎮靜作用。例如，在某些情況下，此等方法係包括遞送一定量的右美托咪啶給患者，使得該患者的特徵為處於其中該患者對輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現敏捷反應之狀態。在其他情況下，此等方法係包括遞送一定量的右美托咪啶給患者，使得該患者的特徵為處於其中該患者對輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現遲鈍反應之狀態。在特定的情況下，所指的右美托咪啶組成物係經調配用以遞送一定量的右美托咪啶給患者，其為完全鎮靜性且該患者的特徵為處於其中

該患者對於碰觸或聽覺刺激無反應之狀態。

【0030】 適合用於決定鎮靜量之方法，除了其他用於測定鎮靜程度之方便的方法外，可包括(但不限於)拉姆齊鎮靜量表(Ramsay Sedation Scale)、溫哥華鎮靜恢復量表(Vancouver Sedative Recovery Scale)、Cook 和 Palma 的格拉斯哥昏迷量表、舒適量表(Comfort Scale)、新謝菲爾德鎮靜量表(New Sheffield Sedation Scale)、鎮靜-躁動量表和運動活動評估量表。

【0031】 在某些實施例中，此等方法可進一步包括評估患者之鎮靜程度用以測定是否因投予經皮遞送裝置而造成反應或認知或運動活動力下降。鎮靜的程度可藉由任何方便的方法來評估，例如該等上文所提及者。在特定的實施例中，鎮靜的程度係使用拉姆齊鎮靜量表來評估，(如揭示於 Ramsay, 等人 Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone, British Med Journal 1974; 2:656–659 中，該揭示文係以引用的方式併入本文中)。例如，各患者可由合格的專業醫療人員來評估並根據拉姆齊鎮靜量表針對鎮靜程度給予一得分，其彙整如下。

拉姆齊鎮靜量表

得分	反應、認知和運動活動力之描述
1	病患為憂慮和躁動或不安，或二者。
2	病患為合作、有定向力和安靜的。
3	病患僅對指令有反應
4	病患對於輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現敏捷反應
5	病患對輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現遲鈍反應
6	病患無反應

【0032】 在某些實施例中，係於投予患者右美托咪啉經皮組成物期間，評估患者之鎮靜程度並給予患者一 2 分或更高的拉姆齊得分(Ramsey score)，例如 3 分或更高，例如 4 分或更高以及包括 5 分的拉姆齊得分。例如，此等方法可包括以足以讓患者的拉姆齊得分維持在 2 至 5 分之間，例如 3 至 5 分之間並包括 4 至 5 分之拉姆齊得分的方式，遞送一定量的右美托咪啉給

患者。

【0033】 在特定的情況下，於右美托咪啶經皮組成物給藥的全程，病患對於輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現敏捷反應。在其他的情況下，於右美托咪啶經皮組成物給藥的全程，病患對於輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現遲鈍反應。又在其他的情況下，於右美托咪啶經皮組成物給藥的全程，病患完全鎮靜且對於碰觸或聽覺刺激無反應。

【0034】 患者的鎮靜程度可在此方法期間的任何時間進行評估。在某些情況下，係當此長時經皮裝置以每隔一定的時間保持與患者接觸時，例如每隔 0.25 小時，每隔 0.5 小時，每隔 1 小時，每隔 2 小時，每隔 4 小時或其他時間間隔，評估鎮靜程度。例如，鎮靜程度可在經皮裝置保持與患者接觸時，例如在經皮遞送裝置施用於患者後 15 分鐘，在經皮遞送裝置施用於患者後 30 分鐘，在經皮遞送裝置施用於患者後 1 小時，在經皮遞送裝置施用於患者後 2 小時，在經皮遞送裝置施用於患者後 4 小時，包括在經皮遞送裝置施用於患者後 8 小時，進行評估。

【0035】 患者的鎮靜程度可在一給劑間隔期間評估一或多次，例如 2 或多次，例如 3 或多次，包括給劑間隔之前、之間或之後 5 或多次。在給劑間隔期間可評估患者的次數上限為，在某些情況下，10 次或更少，例如 7 次或更少，例如 5 次或更少，例如 3 次或更少並包括 2 次或更少。在特定的實施例中，在給劑間隔期間可評估患者的次數範圍例如係從 2 次至 10 次，例如從 3 次至 9 次，例如從 4 次至 8 次並包括 5 次至 7 次。

【0036】 在特定的實施例中，在整個經皮遞送裝置施保持與患者接觸時，可全程監測鎮靜程度，例如以心率監測器、呼吸監測器或以目視觀察，包括錄影監測器的輔助。

【0037】 依照所用的特定方法，根據本發明實施例治療 ADHD、焦慮或失眠可包括一或多個給劑間隔。給劑間隔可持續約 2 小時或更長，例如 3 小時或更長，例如 4 小時或更長，例如 6 小時或更長，例如 8 小時或更長，例如 12 小時或更長，包括 16 小時或更長。給劑間隔之上限，在某

些情況下為 24 小時或更短，例如 16 小時或更短，例如 12 小時或更短，例如 8 小時或更短並包括 4 小時或更短。在特定的實施例中，給劑間隔範圍係從 4 小時至 24 小時，例如從 6 小時至 24 小時，例如從 8 小時至 14 小時，並包括 12 小時至 16 小時。

**【0038】** 在特定的實施例中，給劑間隔可為整夜的給劑間隔，其中該給劑間隔係在患者睡覺前開始並在患者清醒時結束。依照患者的生理和年齡及所欲的治療效用，給劑間隔之效期和治療方法可不同，如下文更詳盡的描述。在某些實施例中，在給劑間隔開始時，所治療的患者係處於非鎮靜狀態並為清醒的、警覺的、定向的、有條理的並能反應口頭和文字指令，包括問題或要求。根據特定的方法遞送右美托咪啶給患者，使得患者部分或完全鎮靜。

**【0039】** 在某些實施例中，右美托咪啶組成物之持續釋放經皮給藥包括施用於患者皮膚之多數天遞送一治療上有效量的右美托咪啶活性劑。多數天遞送係指當遞送裝置施用於患者的皮膚一段時間時，該經皮組成物係經調配提供一治療上有效量給患者，而該時間為 1 天或更長，例如 2 天或更長，例如 4 天或更長，例如 7 天或更長，例如 14 天並包括 30 天或更長。在特定的實施例中，經皮遞送裝置係提供一治療上有效量的右美托咪啶給患者，歷經一段 10 天或更長的時間。就多數天遞送，時間的上限，在某些情況下為 30 天或更短，例如 28 天或更短，例如 21 天或更短，例如 14 天或更短，例如 7 天或更短並包括 3 天或更短。在特定的實施例中，多數天的經皮遞送範圍例如係從 2 天至 30 天，例如從 3 天至 28 天，例如從 4 天至 21 天，例如從 5 天至 14 天，並包括 6 天至 10 至。

**【0040】** 術語「治療方法」如文中所用係指一或多個足以產生所欲的經皮右美托咪啶組成物治療效用之連續的給劑間隔。在特定的實施例中，此等方法可包括多數個給劑間隔。「多數個給劑間隔」係指施予一個以上的經皮遞送裝置並以連續的方式與患者保持接觸。如此一來，將經皮遞送裝置從接觸的患者移除並再施予患者一新的經皮遞送裝置。在施行本發明

方法時，治療療法可包括二或多個給劑間隔，例如 3 或多個給劑間隔，例如 4 或多個給劑間隔，例如 5 或多個給劑間隔，包括 10 或多個給劑間隔。

**【0041】** 在多數個給劑間隔之治療方法中，依照患者的生理或專業醫療人員所決定的治療方法，給劑間隔之間的效期可不同。例如，在多數個給劑間隔之治療方法中，給劑間隔之間的效期可預先決定並遵循一定的時間間隔。因而，給劑間隔之間的時間可不同並可為 1 天或更長，例如 2 天或更長，例如 3 天或更長，例如 4 天或更長，例如 5 天或更長，例如 6 天或更長，例如 7 天或更長，例如 10 天或更長，包括 30 天或更長。給劑間隔之間的時間上限，在某些情況下，為 30 天或更短，例如 28 天或更短，例如 21 天或更短，例如 14 天或更短，例如 7 天或更短，並包括 3 天或更短。在特定的實施例中，給劑間隔之間的時間範圍係從 2 天至 30 天，例如從 3 天至 28 天，例如從 4 天至 21 天，例如從 5 天至 14 天並包括 6 天至 10 天。

**【0042】** 在特定的情況下，給劑間隔之間的效期可依照，在給劑間隔之間，經皮遞送裝置不與患者接觸的期間右美托咪啉之血漿濃度而定。例如，當右美托咪啉的血漿濃度低於特定閥值時，可開始一後續的給劑間隔。

**【0043】** 治療患者中 ADHD、焦慮和失眠之方法，根據某些實施例可包括施予一包含右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並將此經皮遞送裝置，在給劑間隔期間(例如 8 小時給劑間隔)以平均從 1  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 10  $\mu\text{g}/\text{小時}$ ，例如在給劑間隔期間從 1.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 9.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$ ，例如從 2  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 9  $\mu\text{g}/\text{小時}$ ，例如從 2.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 8.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$ ，例如從 3  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 8  $\mu\text{g}/\text{小時}$  並包括 3.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$  至 7.5  $\mu\text{g}/\text{小時}$  的速率，以足以遞送右美托咪啉至患者的方式保持與患者接觸。

**【0044】** 在特定的實施例中，此等治療方法包括在治療期間將此經皮遞送裝置在特定的時間以足以提供高峰速率之右美托咪啉遞送的方式保持與患者接觸。例如，此等方法可包括施予一包含右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置，並在經皮遞送裝置施予患者後約 0.5 小時或更晚，例如在約 1 小

時或更晚，例如約 1.5 小時或更晚，例如約 2 小時或更晚，例如約 2.5 小時或更晚，例如約 3 小時或更晚，例如約 3.5 小時或更晚，將此經皮遞送裝置以足以達到高峰速率遞送右美托咪啉給患者的方式保持與患者接觸，並包括在施予經皮遞送裝置給該患者之後約 4 小時或更晚，將此經皮遞送裝置以足以達到高峰速率遞送右美托咪啉給患者的方式保持與患者接觸。在某些情況下，此方法係包括施予一含有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置，並在經皮遞送裝置施予患者後 0.5 小時至 4 小時，例如從約 0.75 小時至 3.75 小時，例如從約 1 小時至約 3.5 小時，例如從約 1.25 小時至約 3.25 小時，並包括經皮遞送裝置施予患者後 1.5 小時至約 3 小時，將此經皮遞送裝置以足以達到高峰速率遞送右美托咪啉給患者的方式保持與患者接觸。

**【0045】** 在某些實施例中，右美托咪啉遞送給患者之高峰濃度係在經皮遞送裝置施予患者後約 3 小時達成。在其他的實施例中，右美托咪啉遞送給患者之高峰濃度係在經皮遞送裝置施予患者後約 4 小時達成。

**【0046】** 高峰遞送速率可依患者的生理和所欲的治療方法而變，並可為  $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大，例如  $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大，例如  $0.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大，例如  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，例如  $0.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，例如  $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大，例如  $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大，例如  $1.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大並包括  $4.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大。對於右美托咪啉遞送之高峰通量，上限，在某些情況下，為  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小，例如  $9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小，例如  $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小，例如  $7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小， $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小，例如  $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小並包括  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更小。在特定的實施例中，右美托咪啉遞送之高峰通量的範圍例如係從  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  至  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，例如從  $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  至  $9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  並包括  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  至  $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

**【0047】** 根據特定實施例的方法可包括施予該患者一包含右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並將此經皮遞送裝置在達到高峰經皮通量後，以足以將經皮右美托咪啉通量維持在 30% 以內或更高的高峰經皮右美托咪啉通量的方式保持與患者接觸。因而，一但所指的經皮遞送裝置達到高峰經

皮右美托咪啉通量，則在任何所給予的給劑間隔期間，該經皮遞送裝置係經配置使給予患者的右美托咪啉通量維持在高峰通量的至少 30%，例如至少 35%，例如至少 40%並包括在任何所給予的給劑間隔期間為高峰通量的至少 50%。換言之，根據這些特定的實施例一旦經皮遞送裝置達到高峰通量，則在給劑間隔期間的任何時間，給予患者的右美托咪啉之經皮通量不會降至高峰通量的 30%以下或更高。

**【0048】** 例如，經皮右美托咪啉組成物可在達到高峰經皮通量後用足以將經皮右美托咪啉通量維持在高峰經皮右美托咪啉通量的 80%以內或更高，例如在 85%以內或更高，例如在 90%以內或更高，例如在 95%以內並包括高峰經皮右美托咪啉通量的 99%以內之方式，保持與患者接觸。在特定的實施例中，經皮右美托咪啉通量在達到高峰通量後不會下降，並從其達到高峰通量時起直到給予的給劑間隔結束，維持 100%的高峰右美托咪啉通量之速率。

**【0049】** 在特定的實施例中，此等方法包括測定經皮右美托咪啉通量。經皮右美托咪啉通量可使用任何方便的方法來測定，例如使用帶有表皮層之(角質層和表皮)之人類屍體皮膚於具有夾在一起的供體和受體側且受體溶液含有磷酸緩衝液之 Franz 槽中之方法。在某些情況下，右美托咪啉之通量可藉由下列程式來測定：

$$J_{\text{皮膚通量}} = P \times C$$

其中 J 為皮膚通量，C 為穿過皮膚或黏膜層之濃度梯度而 P 為滲透係數。皮膚通量為時間相關之藥物穿過皮膚或黏膜進入身體的累積量變化。

**【0050】** 滲透的右美托咪啉之量可進一步以液體層析來定性。經皮右美托咪啉通量可在本發明方法期間的任何時間測定。在某些實施例中，經皮右美托咪啉通量可在整個經皮右美托咪啉保持與滲透屏障(例如人類屍體皮膚)接觸時全程監測，例如以即時數據收集。在其他的情況下，經皮右美托咪啉通量係在一定的時間間隔藉由收集資料來監測，例如每隔 0.25 小時，每隔 0.5 小時，每隔 1 小時並包括每隔 2 小時或其他間隔收集資料。又在其

他的情況下，經皮右美托咪啶通量係根據一特定的時程藉由收集數據來監測。例如，經皮右美托咪啶通量可在施用經皮遞送裝置後 15 分鐘，施用經皮遞送裝置後 30 分鐘，施用經皮遞送裝置後 1 小時，施用經皮遞送裝置後 2 小時，並包括施用經皮遞送裝置後 3 小時，加以測定。

【0051】 經皮右美托咪啶通量可在任何給予的測量期間測定一或多次，例如 2 或多次，例如 3 或多次，包括可在任何給予的測量期間測定 5 或多次。經皮右美托咪啶通量之測量次數的上限，在某些情況下，係測量 10 次或更少，例如 7 次或更少，例如 5 次或更少，例如 3 次或更少並包括 2 或更少。在特定的實施例中，測定經皮右美托咪啶通量之次數範圍係例如從 2 次至 10 次，例如 3 次至 9 次，例如 4 次至 8 次並包括 5 次至 7 次。

【0052】 因而，當經皮右美托咪啶組成物係以足以提供高峰經皮右美托咪啶通量之至少 30%以內的經皮右美托咪啶通量的方式保持與患者接觸時，可在達到  $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量，例如在達到  $0.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $0.18 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量，在達到  $0.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $0.225 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量，在達到  $0.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $0.27 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量，在達到  $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $0.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量，在達到  $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰經皮通量後以足以提供  $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量之方式保持經皮組成物與患者接觸，並包括在達到  $10.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  之高峰通量後，以足以提供  $3.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  或更大通量之方式保持經皮右美托咪啶組成物與患者接觸。

【0053】 在特定的實施例中，治療期間該經皮右美托咪啶組成物係以足以提供穩態平均通量之右美托咪啶給患者的方式保持與患者接觸。術語「穩態」就其習用的意義係用來指從經皮組成物釋放的右美托咪啶之量係維持右美托咪啶之實質上恆定的平均通量。因而，在任何時間當經皮遞送裝置保持與患者接觸時，來自所指的經皮遞送裝置之右美托咪啶通量係增加或下降 30%或更少，例如 20%或更少，例如 15%或更少，例如 12%或更



少，例如 10%或更少，例如 6%或更少，例如 5%或更少，例如 4%或更少，並包括在任何時間當經皮遞送裝置保持與患者接觸時，增加或下降 1%或更少。

**【0054】** 在這些實施例中，經皮遞送裝置係經配置用於提供恆定的通量，例如藉由導入一濃度梯度穿過皮膚或黏膜或提供過量的右美托咪啉劑量。例如，所指的右美托咪啉經皮組成物可包括超過正常劑量 5%或更多之右美托咪啉劑量，例如 10%或更多，例如 15%或更多，例如 20%或更多並包括超過正常劑量 25%或更多。存在經皮遞送裝置中提供恆定通量之過量的右美托咪啉，上限，在某些情況下為過量 50%或更少，例如過量 45%或更少，例如過量 25%或更少，例如過量 20%或更少並包括超過正常劑量之 10%或更少。當所指之右美托咪啉經皮組成物可包括過量以便提供恆定的通量時，過量的劑量並未被吸收成為給劑間隔之部份。因而，在某些實施例中當經皮右美托咪啉組成物係保持一足以提供恆定通量之方式時，25%或更低的經皮組成物中可用之右美托咪啉可能並未被利用，例如 20%或更低，例如 15%或更低，例如 10%或更低，例如 5%或更低並包括 1%或更低的經皮組成物中可用之右美托咪啉在給劑間隔期間可能並未被利用。

**【0055】** 在某些實施例中，保持右美托咪啉經皮組成物與患者接觸，滲透過的右美托咪啉之平均累積量在給劑間隔期間(例如 7 天或更久)係以大體上線性速率增加。「大體上線性」係指從經皮組成物釋放的右美托咪啉累積量係以大體上恆定的速率增加(亦即以零級動力學所定義)。因而，在保持經皮組成物與患者接觸的同時，累積滲透的右美托咪啉之速率變化在任何給予的時間係增加或下降 10%或更少，例如 8%或更少，例如 7%或更少，例如 6%或更少，例如 5%或更少，例如 3%或更少，例如 2.5%或更少，例如 2%或更少，並包括 1%或更少，在任何時間當保持經皮組成物與患者接觸時。

**【0056】** 治療患者中 ADHD、焦慮和失眠的方法，根據特定的實施例亦可包括施予一含有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並保持此經皮右

美托咪啉組成物以足以遞送一定量之右美托咪啉給患者之方式與患者接觸，該一定量的右美托咪啉係在給劑間隔期間提供範圍從 0.01 ng/mL 至 0.4 ng/mL 之平均血漿濃度，例如從 0.05 ng/mL 至 0.35 ng/mL，例如從 0.15 ng/mL 至 0.4 ng/mL，例如從 0.2 ng/mL 至 0.35 ng/mL 並包括在一給劑間隔期間 0.25 ng/mL 至 0.3 ng/mL。例如，經皮遞送裝置可在給劑間隔期間以足以提供範圍從 0.16 ng/mL 至 0.36 ng/mL 之平均血漿濃度的方式保持與患者接觸(例如 8 小時或更久的給劑間隔)。

**【0057】** 在特定的實施例中，此等方法包括在治療期間於特定時間保持經皮遞送裝置以足以提供所欲的右美托咪啉濃度之方式與患者接觸。例如，此等方法包括提供該患者一含有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並在經皮遞送裝置施予患者後約 2 小時，保持此經皮遞送裝置以足以達到患者中右美托咪啉高峰血漿濃度之方式與患者接觸，例如約 2.5 小時或之後，例如在約 3 小時或之後，例如在約 3.5 小時或之後，例如在約 4 小時或之後，例如在約 4.5 小時或之後並包括在經皮遞送裝置施予患者後約 5 小時，保持此經皮遞送裝置以足以達到患者中右美托咪啉高峰血漿濃度之方式與患者接觸。在某些實施例中，患者中右美托咪啉之高峰血漿濃度係在經皮遞送裝置施予患者後約 3 小時或之後達成。在其他的實施例中，患者中右美托咪啉之高峰血漿濃度係在經皮遞送裝置施予患者後約 5 小時或之後達成。

**【0058】** 在特定的實施例中，此等方法亦可包括在治療期間測定右美托咪啉之血漿濃度。血漿濃度可使用任何方便的方法來測定，如，例如以液相層析-質譜法(LCMS)。右美托咪啉之血漿濃度可在任合所欲的時間測定。在某些實施例中，右美托咪啉之血漿濃度可在整個經皮遞送裝置保持與患者接觸時全程監測，例如以即時數據收集。在其他的情況下，右美托咪啉之血漿濃度係當經皮裝置保持與患者接觸時，在一定的時間間隔藉由收集資料來監測，例如每隔 0.25 小時，每隔 0.5 小時，每隔 1 小時並包括每隔 2 小時或其他間隔來收集資料。又在其他的情況下，右美托咪啉之血漿濃度係在經皮裝置保持與患者接觸後根據一特定的時程，在保持經皮裝置與患

者接觸時藉由收集數據來監測。例如，右美托咪啉之血漿濃度可在經皮遞送裝置施用於患者後 15 分鐘，經皮遞送裝置施用於患者後 30 分鐘，經皮遞送裝置施用於患者後 1 小時，經皮遞送裝置施用於患者後 2 小時，並包括經皮遞送裝置施用於患者後 3 小時，加以測定。

**【0059】** 在特定的實施例中，右美托咪啉的血漿濃度係在經皮遞送裝置施予患者之前測定，例如測定右美托咪啉之基礎血漿濃度。例如，血漿濃度可在經皮遞送裝置施用前 5 分鐘測定，例如 10 分鐘之前，例如 30 分鐘之前，例如 60 分鐘之前並包括施用經皮遞送裝置之前 120 分鐘。如上所述，此等方法可包括多數個給劑間隔，其中可重覆施予和保持經皮遞送裝置與患者接觸。在這些實施例中，血漿濃度可在第一經皮遞送裝置移除後及第二經皮遞送裝置施用前加以測定。

**【0060】** 右美托咪啉之血漿濃度可在任何給予的測量期間測量一或多次，例如 2 或多次，例如 3 或多次，包括在各測量期間 5 或多次。在任何給予的測量期間所測量之右美托咪啉血漿濃度的測量次數上限，在某些情況下，為 10 次或更少，例如 7 次或更少，例如 5 次或更少，例如 3 次或更少並包括 2 次或更少。在特定的實施例中，在任何給予的測量期間所測量之右美托咪啉血漿濃度的測量次數範圍例如係從 2 次至 10 次，例如 3 次至 9 次，例如 4 次至 8 次並包括 5 次至 7 次。

**【0061】** 如上所述，本發明之特徵係包括藉由施予含有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並保持此經皮右美托咪啉組成物與患者接觸來治療患者中 ADHD、焦慮或失眠。在某些實施例中，治療 ADHD、焦慮或失眠之方法可包括以足以遞送一預定量右美托咪啉給患者之方式保持此經皮組成物與患者接觸。當該等方法係包括遞送一預定量之右美托咪啉給患者時，所指的組成物中右美托咪啉之量的範圍可從 0.001 mg 至 10 mg，例如 0.005 至 9.5 mg，例如 0.01 mg 至 8.5 mg，例如 0.05 至 8 mg，例如 0.1 mg 至 7.5 mg，例如 0.5 mg 至 7 mg 並包括 1 mg 至 5 mg。

**【0062】** 在特定的實施例中，遞送給患者之右美托咪啉的預定量可為

存在組成物中右美托咪啉總量的百分率。例如，遞送給患者之右美托咪啉的預定量可為存在組成物中右美托咪啉總量的 5%或更多，例如 10%或更多，例如 25%或更多，例如 40%或更多，例如 45%或更多並包括存在組成物中右美托咪啉總量的 50%或更多。就利用百分比，在給劑間隔期間內之上限，在某些情況下，為 90%或更少，例如 75%或更少，例如 50%或更少並包括在給劑間隔期間內 25%或更少。

**【0063】** 例如，當該經皮右美托咪啉組成物含有 10 mg 的右美托咪啉時，該等方法包括在給劑間隔期間內以足以遞送 0.5 mg 或更多經皮組成物之右美托咪啉的方式保持經皮遞送裝置與患者接觸，例如 1.0 mg 或更多，例如 2.5 mg 或更多，例如 4.5mg 或更多，例如 5.5 mg 或更多並包括保持經皮遞送裝置以足以遞送 5 mg 或更多經皮組成物之右美托咪啉的方式與患者接觸。

**【0064】** 在特定的實施例中，遞送給患者之預定量的右美托咪啉可為存在右美托咪啉經皮組成物之右美托咪啉總量的百分率。例如，遞送給患者之右美托咪啉的預定量可為存在右美托咪啉經皮組成物之右美托咪啉總量的 1%或更多，例如 2%或更多，例如 5%或更多，例如 10%或更多，例如 25%或更多並包括存在右美托咪啉經皮組成物之右美托咪啉總量的 50%或更多。換言之，此等方法包括在單一給劑間隔期間內保持右美托咪啉經皮組成物以足以遞送 5%或更多之右美托咪啉經皮組成物中的右美托咪啉給患者之方式與患者接觸。在這些實施例中，在經皮遞送裝置保持與患者接觸期間，右美托咪啉之利用百分比為 5%或更多。因而，在給劑間隔後，有 95%或更少的右美托咪啉原始量留在右美托咪啉經皮組成物中。如下文更詳細的描述，主題經皮遞送裝置具有高利用百分比。換言之，主題經皮遞送裝置能遞送右美托咪啉給患者，於一給予的給劑間隔後，在經皮遞送裝置中留下極少量殘餘的右美托咪啉。在給劑間隔期間，利用百分率可為 5%或更大，例如 10%或更大，例如 25%或更大，例如 40%或更大，例如 45%或更大並包括在給劑間隔期間 50%或更大的右美托咪啉。就利用百分率，在

一給劑間隔期間內之上限，在某些情況下，為 90%或更少，例如 50%或更少，例如 25%或更少並包括在一給劑間隔期間 5%或更少。

【0065】 例如，當主題右美托咪啉經皮組成物含有 1 mg 的右美托咪啉時，該等方法可包括在給劑間隔期間內(例如 7 天或更久)保持經皮遞送裝置以足以遞送 0.05 mg 或更多右美托咪啉經皮組成物中之右美托咪啉的方式與患者接觸，例如 0.1 mg 或更多，例如 0.25 mg 或更多，例如 0.4 mg 或更多，例如 0.45 mg 或更多並包括保持經皮遞送裝置以足以遞送 0.5 mg 或更多右美托咪啉組成物中之右美托咪啉的方式與患者接觸。因而，在 7 天或更久之後，有 0.95 mg 或更少的美托咪啉留在右美托咪啉經皮組成物中，例如 0.9 mg 或更少，例如 0.75 mg 或更少，例如 0.6 mg 或更少並包括在給劑間隔後有 0.5 mg 或更少的右美托咪啉留在右美托咪啉經皮組成物中。

【0066】 如下文更詳細的描述，在特定的實施例中，經皮遞送裝置係包括一單層基質右美托咪啉組成物，其係配置供遞送一足以治療患者中 ADHD、焦慮或失眠之右美托咪啉量。因而，根據特定情況此等方法包括施予一具有單層基質右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置並於足以遞送一足以治療患者中 ADHD、焦慮和失眠之右美托咪啉量的時間內，保持此單層右美托咪啉組成物與患者接觸。

【0067】 在特定的實施例中，更詳述於下文之各主題方法可進一步包括在給劑間隔結束時從患者移除經皮遞送裝置之步驟。例如，經皮遞送裝置可在此經皮遞送裝置與患者保持接觸 0.5 小時或更久，例如 1 小時或更久，例如 2 小時或更久，例如 4 小時或更久，例如 8 小時或更久，例如 12 小時或更久並包括 24 小時或更久之後移除。在移除前，經皮遞送裝置保持與患者接觸的時間上限，在某些情況下，為 24 小時或更短，例如 20 小時或更短，例如 16 小時或更短，例如 12 小時或更短，例如 8 小時或更短，例如 4 小時或更短，例如 3 小時或更短，例如 2 小時或更短並包括 1 小時或更短。

【0068】 從接觸的患者中「移除」經皮遞送裝置係指已無經皮組成物之右美托咪啉量仍與患者接觸，包括當施予經皮遞送裝置時，留在皮膚或

黏膜表面之任何殘餘量的右美托咪啉。換言之，當移除經皮遞送裝置時，所有右美托咪啉的蹤跡便不再留在施用處之皮膚或黏膜的表面上，使得進入患者之右美托咪啉經皮通量為零。

**【0069】** 如上所述，給劑間隔為一施予並保持經皮遞送裝置與患者接觸之單一給藥，其係以經皮右美托咪啉組成物施予患者的皮膚或黏膜為開始，並以移除此經皮遞送裝置與患者接觸為結束。在特定的實施例中，此等方法可包括多數個給劑間隔。「多數個給劑間隔」係指施用一個以上的經皮遞送裝置並以連續的方式保持與患者接觸。因而，將經皮遞送裝置移除不與患者接觸並將一新的經皮遞送裝置再施用於該患者。在施行本發明的方法中，治療療法可包括 2 或多個給劑間隔，例如 3 或多個給劑間隔，例如 4 或多個給劑間隔，例如 5 或多個給劑間隔，包括 10 或多個給劑間隔。

**【0070】** 在多數個劑量治療療法中，用於再施予後續的經皮遞送裝置之患者上的位置可與移除先前經皮遞送裝置的患者上的位置相同或不同。例如，若第一經皮遞送裝置係施用並保持在患者的腿部，則一或多個後續的經皮遞送裝置可再施用於患者腿部的相同位置。另一方面，若第一經皮遞送裝置係施用並保持在患者的腿部，則一或多個後續的經皮遞送裝置可再施用於不同位置，例如患者的腹部或背部。施用於多數個給劑間隔療法中的後續給劑可具有相同或不同的右美托咪啉調配物。在特定的情況下，在治療療法中後續的給劑間隔可含有比先前給劑間隔更高或更低的右美托咪啉濃度。例如，在後續的給劑間隔中右美托咪啉之濃度可增加 10%或更多，例如 20%或更多，例如 50%或更多，例如 75%或更多，例如 90%或更多並包括 100%或更多。在後續的給劑間隔中右美托咪啉濃度增加的上限，在某些情況下，為 10-倍或更低，例如 5-倍或更低，例如 2-倍或更低，例如 1-倍或更低，例如 0.5-倍或更低並包括 0.25-倍或更低。

**【0071】** 另一方面，在後續的給劑間隔中右美托咪啉之濃度可降低，例如 10%或更多，例如 20%或更多，例如 50%或更多，例如 75%或更多，例如 90%或更多並包括 100%或更多。在後續的給劑間隔中右美托咪啉濃度

降低的上限，在某些情況下，為 10-倍或更低，例如 5-倍或更低，例如 2-倍或更低，例如 1-倍或更低，例如 0.5-倍或更低並包括 0.25-倍或更低。

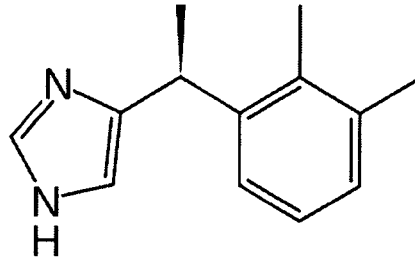
【0072】 在其他的情況下，後續的給劑間隔可含有與先前給劑間隔不同的右美托咪啉調配物，例如不同的感壓黏著劑或有或無滲透促進劑，如下文所詳述。

【0073】 在特定的實施例中，本發明之組成物可在供治療相同或不相關症狀之其他治療劑之前、同時或之後給藥。若與另外的治療劑同時提供，則主題右美托咪啉組成物可以相同或不同的組成物來給藥。因此，所指的右美托咪啉組成物和其他的治療劑可藉由同時治療來投予患者。「同時治療」係指投藥於患者使其在進行治療的患者中引起物質組合之治療效用。例如，同時治療可藉由投予本發明之右美托咪啉組成物與具有至少一種其他藥劑，例如止痛劑(例如類鴉片)、麻醉劑、抗高血壓藥、化療、其他類型的治療劑之醫藥組成物來進行，其根據特定的給劑療法，以組合產生治療上有效劑量。施予分開的醫藥組成物可同時或於不同的時間進行(亦即，連續的，以任何順序，在同一天或不同天)，只要在進行治療的患者中引起這些物質之組合的治療效用。

【0074】 當右美托咪啉係與第二治療劑同時給藥用以治療相同症狀時，右美托咪啉與第二治療劑之重量比範圍可從 1:2 至 1:2.5；1:2.5 至 1:3；1:3 至 1:3.5；1:3.5 至 1:4；1:4 至 1:4.5；1:4.5 至 1:5；1:5 至 1:10；及 1:10 至 1:25 或其範圍。例如，右美托咪啉與第二治療劑之重量比範圍可介於 1:1 至 1:5；1:5 至 1:10；1:10 至 1:15；或 1:15 至 1:25。另一種選擇，第二治療劑與右美托咪啉之重量比範圍係介於 2:1 至 2.5:1；2.5:1 至 3:1；3:1 至 3.5:1；3.5:1 至 4:1；4:1 至 4.5:1；4.5:1 至 5:1；5:1 至 10:1；及 10:1 至 25:1 或其範圍。例如，第二治療劑與右美托咪啉之重量比範圍可介於 1:1 至 5:1；5:1 至 10:1；10:1 至 15:1；或 15:1 至 25:1。

用於治療 ADHD、焦慮或失眠患者之含有右美托咪啉組成物的右美托咪啉經皮遞送裝置

【0075】 本發明之特徵亦包括用於遞送一定量的右美托咪啉給患者，適合施行主題方法之右美托咪啉經皮遞送裝置。所指的經皮遞送裝置係包括具有右美托咪啉和一感壓黏著劑之組成物。右美托咪啉為美托咪啉之 S-鏡相異構物，結構式如下：



【0076】 根據本發明實施例，右美托咪啉可為游離鹼、鹽、溶劑化物、水合物或錯合物之形式。例如，右美托咪啉可為醫藥上可接受鹽之形式，包括(但不限於)甲磺酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽和硫酸鹽。根據某些實施例，右美托咪啉可為游離鹼。在其他的情況下，右美托咪啉可形成錯合物。

【0077】 依照施用的位置和患者的生理(例如體重)，所指的組成物中右美托咪啉之量可不同，在某些情況下，右美托咪啉量的範圍係從 0.001 mg 至 50 mg，例如 0.005 mg 至 40 mg，例如 0.01 至 30 mg，例如 0.05 至 20 mg，並包括 0.1mg 至 10 mg。在某些實施例中，經皮組成物中右美托咪啉量之範圍係從 0.1%至 20% w/w，例如 0.5%至 18% w/w，例如 1% 至 15%，例如 2%至 12.5% w/w 並包括 3%至 10% w/w。在其他的實施例中，在主題經皮組成物中右美托咪啉之量為經皮組成物總重量的 10%重量比或更低，例如 9%重量比或更低，例如 8%重量比或更低，例如 7%重量比或更低，例如 6%重量比或更低，例如 5%重量比或更低並包括經皮組成物總重量的 3%重量比或更低。在特定的實施例中，右美托咪啉組成物包括一低於右美托咪啉飽和點之量。在其他的實施例中，右美托咪啉組成物係包括飽和量之右美托咪啉。又在其他的實施例中，右美托咪啉組成物係包括超飽和量之右美托咪啉。



【0078】 在特定的實施例中，文中所述之右美托咪啉組成物係經調配以遞送一鎮靜量的右美托咪啉。如上所述，鎮靜係指右美托咪啉組成物係經調配以遞送一定量的右美托咪啉給患者，其造成至少部份鎮靜。在特定的實施例中，經皮遞送裝置係包括右美托咪啉組成物，其係經調配以遞送一定量的右美托咪啉給患者，使得該患者的特徵為處於其中該患者對輕叩眉間或大聲聽覺刺激可展現敏捷反應之狀態。在其他的情況下，經皮遞送裝置係包括右美托咪啉組成物，其係經調配以遞送一定量的右美托咪啉給患者，使得該患者對輕叩眉間或大聲聽覺刺激展現遲鈍反應。在特定的情況下，經皮遞送裝置係包括右美托咪啉組成物，其係經調配以遞送一定量的右美托咪啉，其為完全鎮靜性且該患者的特徵為處於其中該患者對於碰觸或聽覺刺激無反應之狀態。

【0079】 如下所詳述，在某些實施例中，所指的右美托咪啉經皮組成物係經調配使得整個經皮投予可根據拉姆齊鎮靜量表評估患者並給予患者 2 分或更高的拉姆齊得分，例如 3 分或更高，例如 4 分或更高以及包括 5 分的拉姆齊得分。例如，此等方法可包括以足以讓患者的拉姆齊得分維持在 2 至 5 分之間，例如 3 至 5 分之間並包括 4 至 5 分之拉姆齊得分的方式，遞送一定量的右美托咪啉給患者。

【0080】 在本發明之實施例中，經皮右美托咪啉組成物亦包括一感壓黏著劑。感壓黏著劑可包括(但不限於)聚丁烯(poly-butene)黏著劑、聚異丁烯(poly-isobutylene)黏著劑、聚丁烯(poly-butene)/聚異丁烯(polyisobutylene)黏著劑混合物、羧基化聚合物、丙烯酸或丙烯酸酯共聚物，例如羧基化丙烯酸酯共聚物。

【0081】 當感壓黏著劑包括聚丁烯時，此聚丁烯可為飽和的聚丁烯。另一種選擇，此聚丁烯可為不飽和的聚丁烯。又再者，聚丁烯可為飽和聚丁烯和不飽和聚丁烯之混合物或組合物。在某些實施例中，感壓黏著劑可包括一組成物，其為或實質上為與 Indopol® L-2、Indopol® L-3、Indopol® L-6、Indopol® L-8、Indopol® L-14、Indopol® H-7、Indopol® H-8、Indopol® H-15、

Indopol® H-25、Indopol® H-35、Indopol® H-50、Indopol® H-100、Indopol® H-300、Indopol® H-1200、Indopol® H-1500、Indopol® H-1900、Indopol® H-2100、Indopol® H-6000、Indopol® H-18000、Panalane® L-14E、Panalane® H-300E 相同之組成物及其組合物。在特定的實施例中，此聚丁烯感壓黏著劑為 Indopol® H-1900。在其他的實施例中，此聚丁烯感壓黏著劑為 Panalane® H-300E。

【0082】 所指的丙烯酸酯共聚物包括各種單體之共聚物，例如「軟性」單體、「硬性」單體或「功能性」單體。丙烯酸共聚物亦可由包括二聚物(亦即以二種單體所製造)、三聚物(亦即以三種單體所製造)或四聚物(亦即以四種單體所製造)之共聚物，或具有更多數目單體之共聚物所組成。丙烯酸酯共聚物可為交鏈和非交鏈的。該等聚合物可藉由已知的方法交叉連結用以提供所欲的聚合物。丙烯酸共聚物之單體形式可包括至少二或多個由下列群族中選出的示例性組份，包括丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸酯、可共聚的第二單體或帶有功能基團之單體。單體(「軟」和「硬」單體)可為丙烯酸甲氧基乙基酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁基酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁基酯、丙烯酸異辛酯、甲基丙烯酸異辛酯、丙烯酸 2-乙基己基酯、甲基丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸三癸酯、甲基丙烯酸三癸酯、丙烯腈、丙烯酸甲氧基乙基酯、甲基丙烯酸甲氧基乙基酯及其類似物。丙烯酸黏著劑單體之另外的實例細描述於 Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)，該揭示文係以引用的方式併入本文中。在某些實施例中，感壓黏著劑為一丙烯酸-乙酸乙烯酯共聚物。在某些實施例中，此感壓黏著劑可包括一組成物，其為或實質上為與 Duro-Tak® 87-9301、Duro-Tak® 87-200A、Duro-Tak® 87-2353、Duro-Tak® 87-2100、Duro-Tak® 87-2051、Duro-Tak® 87-2052、Duro-Tak® 87-2194、

Duro-Tak®87-2677 、 Duro-Tak®87-201A 、 Duro-Tak®87-2979 、  
Duro-Tak®87-2510 、 Duro-Tak®87-2516 、 Duro-Tak®87-387 、  
Duro-Tak®87-4287、Duro-Tak®87-2287 和 Duro-Tak®87-2074 相同之組成物  
及其組合物。術語「實質上相同」如文中所用係指一組成物其為有機溶劑  
溶液中之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。在特定的實施例中，該感壓黏著劑  
為 Duro-Tak® 87-2054。

【0083】 在特定的實施例中，此感壓黏著劑為丙烯酸酯黏著劑，其為  
非功能化丙烯酸酯、羥基-功能化丙烯酸酯或酸功能化丙烯酸酯。例如，丙  
烯酸酯黏著劑可為具有一或多個-OH 功能基之丙烯酸酯黏著劑。當丙烯酸  
酯黏著劑具有一或多個-OH 功能基時，在某些情況下，此感壓黏著劑可為  
一組成物，其為或實質上為與 Duro-Tak® 87-4287、Duro-Tak® 87-2287、  
Duro-Tak® 87-2510 和 Duro-Tak® 87-2516 相同之組成物及其組合物。丙  
烯酸酯黏著劑另外可為具有一或多個-COOH 功能基之丙烯酸酯黏著劑。當丙  
烯酸酯黏著劑具有一或多個-COOH 功能基時，在某些情況下，此感壓黏著  
劑可為一組成物，其為或實質上為與 Duro-Tak® 87-387、Duro-Tak® 87-2979  
和 Duro-Tak® 87-2353 相同之組成物及其組合物。又再者，丙烯酸酯黏著劑  
可為非功能化丙烯酸黏著劑。當丙烯酸黏著劑為非功能化時，在某些情況  
下，此感壓黏著劑可為一組成物，其為或實質上為與 Duro-Tak® 87-9301  
相同之組成物。

【0084】 所指的經皮右美托咪啶組成物中感壓黏著劑的量可不同，感  
壓黏著劑量的範圍係從 0.1 mg 至 2000 mg，例如 0.5 mg 至 1500 mg，例如 1  
至 1000 mg，例如 10 至 750 mg，並包括 10 mg 至 500 mg。因而，經皮組成  
物中感壓黏著劑之量範圍係從 1%至 99% w/w，例如 5%至 95% w/w，例如  
10%至 95%，例如 15%至 90% w/w 並包括 20%至 85% w/w。在其他的實施  
例中，主題經皮組成物中感壓黏著劑之量為經皮組成物總重量的 70%重量  
比或更多，例如 75%重量比或更多，例如 80%重量比或更多，例如 85%重  
量比或更多，例如 90%重量比或更多，例如 95% 重量比或更多並包括經皮

組成物總重量的 97%重量比或更多。

【0085】 主題組成物中感壓黏著劑與右美托咪啉之重量比範圍可從 1:2 至 1:2.5；1:2.5 至 1:3；1:3 至 1:3.5；1:3.5 至 1:4；1:4 至 1:4.5；1:4.5 至 1:5；1:5 至 1:10；1:10 至 1:25；1:25 至 1:50；1:50 至 1:75；及 1:75 至 1:99 或其範圍。例如所指組成物中感壓黏著劑與右美托咪啉之重量比範圍可介於 1:1 至 1:5；1:5 至 1:10；1:10 至 1:15；1:15 至 1:25；1:25 至 1:50；1:50 至 1:75 或 1:75 至 1:99。另一種選擇，主題組成物中右美托咪啉與感壓黏著劑之重量比範圍係介於 2:1 至 2.5:1；2.5:1 至 3:1；3:1 至 3.5:1；3.5:1 至 4:1；4:1 至 4.5:1；4.5:1 至 5:1；5:1 至 10:1；10:1 至 25:1；25:1 至 50:1；50:1 至 75:1；及 75:1 至 99:1 或其範圍。例如，所指的組成物中右美托咪啉與感壓黏著劑之比率範圍可介於 1:1 至 5:1；5:1 至 10:1；10:1 至 15:1；15:1 至 25:1；25:1 至 50:1；50:1 至 75:1；或 75:1 至 99:1。

【0086】 在某些實施例中，經皮右美托咪啉組成物可進一步包括一或多種交鏈的親水性聚合物。例如，此交鏈聚合物可為含胺之親水性聚合物。含胺之親水性聚合物可包括(但不限於)聚乙烯亞胺、胺封端的聚環氧乙烷、胺封端的聚環氧乙烷/聚環氧丙烷、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯之聚合物及甲基丙烯酸二甲胺基乙酯和乙烯吡咯酮之共聚物。在特定的實施例中，此交鏈的聚合物為交鏈的聚乙烯吡咯酮，例如 PVP-CLM。

【0087】 依照所用的黏著劑，基質可含有其他的添加劑。例如，物質，例如抑制藥物結晶化之 PVP-CLM、PVP K17、PVP K30、PVP K90，其具有增進持久耐用性和增進物理性質，例如黏著劑之冷流、附著、內聚強度之吸濕性。

【0088】 所指的右美托咪啉組成物中之交鏈聚合物的量可不同，交鏈聚合物之量範圍係從 0.1 mg 至 500 mg，例如 0.5 mg 至 400 mg，例如 1 至 300 mg，例如 10 至 200 mg，並包括 10 mg 至 100 mg。因而，經皮組成物中交鏈聚合物之量的範圍係從 2%至 30% w/w，例如 4%至 30% w/w，例如 5% 至 25%，例如 6%至 22.5% w/w 並包括 10%至 20% w/w。在其他的實施例

中，主題經皮組成物中交鏈聚合物之量為經皮組成物總重之 8%重量比或更多，例如 10%重量比或更多，例如 12%重量比或更多，例如 15%重量比或更多，例如 20%重量比或更多，例如 25%重量比或更多並包括經皮組成物總重之 30%重量比的交鏈聚合物或更多。

**【0089】** 在特定的實施例中，主題經皮右美托咪啶組成物進一步係包括右美托咪啶增溶劑。「增溶劑」係指增加主題組成物中右美托咪啶溶解度，例如，用以防止組成物中任何不欲的右美托咪啶結晶之化合物或組成物。右美托咪啶增溶劑係以範圍從 0.01%至 20% (w/w)，例如從 0.05%至 15% (w/w)，例如從 0.1%至 10% (w/w)，例如從 0.5% 至 8%(w/w) 並包括從 1% 至 5% (w/w)之量，併入右美托咪啶組成物中。

**【0090】** 實例增溶劑包括(但不限於)酸類，包括亞麻油酸、油酸、次亞麻油酸、硬脂酸、異硬脂酸、乙醯丙酸、棕櫚酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(亦即硬脂酸)、N-月桂醯肌胺酸、L-焦麩胺酸、月桂酸、琥珀酸、丙酮酸、戊二酸、癸二酸、環戊烷甲酸；醯化胺基酸。其他所指的增溶劑可包括(但不限於)脂醇類，例如具有 12 至 22 碳原子之飽和或不飽和高級醇(例如，油醇或月桂醇)；脂肪酸酯，例如肉豆蔻酸異丙酯、己二酸二異丙酯、乳酸月桂酯、月桂酸丙酯、油酸乙酯和棕櫚酸乙酯；醇胺，例如三乙醇胺、三乙醇胺鹽酸鹽和二異丙醇胺；多元醇烷基醚，例如多元醇如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、雙甘油、聚甘油、二乙二醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚丙二醇單月桂酸酯、山梨醇酐、山梨醇、異山梨酯、甲基糖苷、寡糖類和還原性寡糖類之烷基醚類，其中在多元醇烷基醚中烷基基團的碳原子數目較佳地為 6 至 20；聚氧乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯烷基醚其中烷基基團的碳原子數目為 6 至 20，且聚氧乙烯鏈之重復單元(例如-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)的數目為 1 至 9，例如但不限於聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯鯨蠟基醚、聚氧乙烯硬脂基醚以及聚氧乙烯油基醚；甘油酯類(亦即甘油之脂肪酸酯)，例如具有 6 至 18 個碳原子之脂肪酸的甘油酯，其中甘油酯可為單甘油酯(亦即甘油分子係經由一酯連接

鏈與一脂肪酸鏈共價鍵結)、二甘油酯(亦即甘油分子係經由酯連接鏈與二個脂肪酸鏈共價鍵結)、三甘油酯(亦即甘油分子係經由酯連接鏈與三個脂肪酸鏈共價鍵結)或其組合,其中形成甘油酯的脂肪酸組份係包括辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、十八烷酸(亦即硬脂酸)和油酸;多醇類之中鏈脂肪酸酯;乳酸烷基酯;二元酸烷基酯;醯化胺基酸;吡咯酮;吡咯酮衍生物及其組合物。另類的增溶劑可包括乳酸、酒石酸、1,2,6-己三醇、苯甲醇、羊毛酯、氫氧化鉀(KOH)、叁(羥甲基)胺基甲烷、單油酸甘油酯(GMO)、單月桂酸山梨醇酐酯(SML)、單油酸山梨醇酐酯(SMO)、laureth-4(LTH)及其組合物。在特定的實施例中,此溶解吸收促進劑為乙醯丙酸、乳酸月桂酯或丙二醇單月桂酸酯。

**【0091】** 主題經皮右美托咪啉組成物之調配物可不同。例如,本發明組成物可為供施用經皮遞送裝置之液體溶液或懸浮液、糖漿、凝膠、泡沫的形式或其任何組合。

**【0092】** 在某些實施例中,經皮遞送裝置係經配置包括一單層基質右美托咪啉組成物。「單層」係指經皮遞送裝置僅包括一單層的右美托咪啉組成物配置在經皮遞送裝置基質的表面且不包括分開的不同層之感壓黏著劑、經皮右美托咪啉組成物或(若有)任何增溶劑。同樣地,本發明之單層經皮遞送裝置並不另外包括與感壓黏著劑分開的個別右美托咪啉儲槽(亦即活性劑儲槽)。因而,本發明之單層經皮遞送裝置可將施行主題方法所需之一定量的經皮右美托咪啉組成物之各組份包括在單一基質中,如下所詳述。例如,在某些實施例中,所指的單層經皮遞送裝置係包括一單層基質之右美托咪啉及一感壓黏著劑,其係配置用來遞送足以治療患者中 ADHD、焦慮或失眠之一一定量的右美托咪啉。在另外的實施例中,所指的單層經皮遞送裝置係包括單層基質之右美托咪啉、一感壓黏著劑和一增溶劑,其係經配置用以遞送足以治療患者中 ADHD、焦慮或失眠之一一定量的右美托咪啉。在另外的實施例中,所指的單層經皮遞送裝置係包括一單層基質之右美托咪啉、一感壓黏著劑和一脂肪酸酯,其係經配置用以遞送足以治療患者中

ADHD、焦慮或失眠之一定量的右美托咪啉。在特定的實施例中，所指的單層經皮遞送裝置係包括僅具有右美托咪啉和感壓黏著劑之單層基質。依照給劑間隔的長度和所欲的目標劑量，所指的單層基質之厚度可不同，在某些情況下厚度範圍係從 10 至 260 微米，例如 15 至 250 微米，例如 25 至 225 微米，例如 50 至 200 微米，例如 75 至 175 微米並包括 20 至 130 微米，例如 35 至 110 微米。

【0093】 主題經皮遞送裝置之大小可不同，在某些情況下，係裁剪至覆蓋患者上整個施予位置。因而，經皮遞送裝置可具有範圍從 1 至 100 cm，例如從 1 至 60 cm 之長度及範圍從 1 至 100 cm，例如從 1 至 60 cm 之寬度。經皮遞送裝置之面積範圍可從 4 cm<sup>2</sup> 至 10,000 cm<sup>2</sup>，例如從 5 cm<sup>2</sup> 至 1000 cm<sup>2</sup>，例如從 10 cm<sup>2</sup> 至 100 cm<sup>2</sup>，例如從 15 cm<sup>2</sup> 至 50 cm<sup>2</sup> 並包括從 20 cm<sup>2</sup> 至 40 cm<sup>2</sup>。在特定的實施例中，經皮遞送裝置係經裁剪至具有 30 cm<sup>2</sup> 之面積。在特定的情況下，此經皮遞送裝置係不溶於水。不溶於水係指經皮遞送裝置可浸入水中 1 天或更久的時間，例如 1 周或更久，包括 1 個月或更久，並具有極微(若有任何溶解)，例如無法觀察到的溶解。

【0094】 在特定的實施例中，上述之經皮遞送裝置進一步係包括一重疊的支持層(backing layer)。該重疊支持層可為彈性的，使得其可與患者上所欲的施用位置緊密接觸。該重疊的支持層可由不會吸收右美托咪啉，且不會讓右美托咪啉由基質滲出之物質來製造。所指的重疊支持層可包括(但不限於)不織布、織布、膜料(包括薄片)、多孔體、發泡體、紙、於不織布或織物上層合一膜料所得到的複合材料及其組合物。

【0095】 不織布可包括聚烯烴樹脂例如聚乙烯和聚丙烯；聚酯樹脂例如聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚對苯二甲酸丁二醇酯和聚萘二甲酸乙二醇酯；嫻綫(rayon)、聚醯胺、聚(酯醚)、聚胺酯、聚丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物和苯乙烯-乙炔-丙烯-苯乙烯共聚物；及其組合物。織物包括棉花、嫻綫、聚丙烯酸樹脂、聚酯樹脂、聚乙烯醇及其組合物。膜料可包括聚烯烴樹脂例如聚乙烯和聚丙烯；聚丙烯酸樹脂例如聚甲基丙

烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸乙酯；聚酯樹脂例如聚對苯二甲酸乙二醇酯、聚對苯二甲酸丁二醇酯和聚萘二酸乙二醇酯；以及玻璃紙、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚胺酯、聚丙烯腈、氟樹脂、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯共聚物、苯乙烯-丁二烯橡膠、聚丁二烯、乙烯-乙酸乙酯共聚物、聚醯胺和聚砜；及其組合物。紙類可包括油浸紙、塗層紙、模造紙、牛皮紙、和紙、玻璃紙、合成紙及其組合物。

【0096】 依照給劑間隔和所欲的目標劑量，重疊的支持層之大小可不同，在某些情況下，係裁剪至覆蓋患者上整個施予位置。因而，此支持層可具有範圍從 2 至 100 cm，例如 4 至 60 cm 之長度及範圍從 2 至 100 cm，例如 4 至 60 cm 之寬度。在特定的實施例中，重疊的支持層可不溶於水。不溶於水係指此支持層可浸入水中 1 天或更久的時間，例如 1 周或更久，包括 1 各個月或更久，並具有極微(若有任何溶解)，例如無法觀察到的溶解。

【0097】 具有右美托咪啶組成物之經皮遞送裝置，根據本發明之實施例對於施予位置之患者皮膚不具刺激性。刺激皮膚在文中就其一般意義係指有害的效應、使皮膚變色或傷害皮膚，例如發紅、疼痛、腫脹或乾燥。因而，在以主題經皮遞送裝置施行本發明時，皮膚的質地仍維持正常且經皮遞送在整個給劑間隔中全程為恆定的。

【0098】 在某些實施例中，係評估皮膚刺激用以測定施用位置之皮膚質地和顏色並測定是否因保持經皮組成物與患者接觸而造成任何傷害、疼痛、腫脹或乾燥。皮膚可用任何方便的方法對刺激進行評估，例如使用 Draize 量表，如揭示於 Draize, J. H., *Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics*, pp. 46-49, 美國德州奧斯汀美國食品與藥物管理官員協會，其揭示文係以引用的方式併入本文中。特言之，可在經皮施用位置針對紅斑和浮腫進行評估。例如，紅斑和浮腫可以目視觀察或觸診為基礎來分級：

紅斑： 0=無可視性的發紅；1=非常輕微發紅(恰可察覺)；2=輕微但確



實發紅；3=中度發紅；4=嚴重紅斑(皮膚深紅色變色)

5 = 形成焦痂

浮腫： 0=無可視性反應或腫脹；1=非常輕微浮腫(恰可察覺的腫脹)；2=輕微浮腫(由於腫脹，角落區域非常明顯)；3=中度浮腫(高達 1mm 腫脹)；4=嚴重浮腫(大於 1 mm 腫脹)。

**【0099】** 施用部位可在主體方法期間的任何時間就皮膚刺激進行評估。在某些情況下，係當經皮遞送裝置保持與患者接觸時，每隔一段時間間隔藉由觀察和觸摸皮膚進行皮膚刺激評估，例如每隔 0.25 小時，每隔 0.5 小時，每隔 1 小時，每隔 2 小時，每隔 4 小時，每隔 12 小時，每隔 24 小時，包括每隔 72 小時，或某些其他間隔。例如，施用位置可在經皮遞送裝置保持與患者接觸時，評估皮膚刺激，例如經皮遞送裝置施用於患者後 15 分鐘，施用經皮遞送裝置後 30 分鐘，施用經皮遞送裝置後 1 小時，施用經皮遞送裝置後 2 小時，施用經皮遞送裝置後 4 小時，施用經皮遞送裝置後 8 小時，施用經皮遞送裝置後 12 小時，施用經皮遞送裝置後 24 小時，施用經皮遞送裝置後 48 小時，施用經皮遞送裝置後 72 小時，施用經皮遞送裝置後 76 小時，施用經皮遞送裝置後 80 小時，施用經皮遞送裝置後 84 小時，施用經皮遞送裝置後 96 小時，施用經皮遞送裝置後 120 小時，包括施用經皮遞送裝置後 168 小時。

**【0100】** 在其他的實施例中，係在已移除經皮遞送裝置不與患者接觸後，於經皮施用之位置評估皮膚刺激。例如，施用位置可在移除經皮遞送裝置後 30 分鐘，評估皮膚刺激，例如移除經皮遞送裝置後 1 小時，例如移除經皮遞送裝置後 2 小時，例如移除經皮遞送裝置後 4 小時，例如移除經皮遞送裝置後 8 小時，例如移除經皮遞送裝置後 12 小時，例如移除經皮遞送裝置後 24 小時，例如移除經皮遞送裝置後 48 小時，包括移除經皮遞送裝置後 72 小時。

**【0101】** 在某些實施例中，經皮施用位置係在經皮遞送裝置施予患者之前評估皮膚刺激，例如在給劑間隔開始前，記錄皮膚顏色和質地。例如

評估經皮施用位置之皮膚刺激係在施用經皮遞送裝置之前 5 分鐘，例如 10 分鐘，例如 30 分鐘，例如 60 分鐘，例如 120 分鐘，例如 240 分鐘並包括施用經皮遞送裝置之前 480 分。當該等方法包括連續施用之多數個給劑間隔時，可在各經皮遞送裝置移除後和接續的經皮遞送裝置施用前，評估施用位置之皮膚刺激。例如，當第一經皮遞送裝置移除，可在移除後 2 小時、24 小時和 48 小時和第二經皮遞送裝置施用前，評估施用位置之皮膚刺激。接續的經皮遞送裝置可在評估皮膚刺激後立即施用於先前的施用位置，或可在評估皮膚刺激後一段預定的時間過後，例如評估皮膚刺激後 4 小時，12 小時，24 小時，48 小時，72 小時，96 小時，120 小時，144 小時或 168 小時施用。

**【0102】** 施用位置之皮膚刺激可在給劑間隔之前、之間或之後評估一或多次，例如 2 或多次，例如 3 或多次，包括給劑間隔之前、之間或之後 5 或多次。可在給劑間隔之前、之間或之後評估施用位置之皮膚刺激的次數上限，在某些情況下，為 10 次或更少，例如 7 次或更少，例如 5 次或更少，例如 3 次或更少 並包括 2 次或更少。在特定的實施例中，在給劑間隔之前、之間或之後評估施用位置之皮膚刺激的次數範圍例如係從 2 次至 10 次，例如 3 次至 9 次，例如 4 次至 8 次並包括 5 次至 7 次。在特定的實施例中，可在整個經皮遞送裝置保持與患者接觸之時間內全程監測皮膚刺激，例如以錄影監測。

## 套組

**【0103】** 亦提供用於施行文中所述之特定方法的套組。在特定的實施例中，此套組係包括一或多個經皮遞送裝置，該經皮遞送裝置係包含具有一定量右美托咪啶和如上述之感壓黏著劑的右美托咪啶組成物。在特定的實施例中，此套組係包括如上述之重疊黏著劑。在一包括二或多個主題經皮遞送裝置之特定套組中，組成物可個別包裝或存在於共用的容器內。

**【0104】** 在特定的實施例中，此等套組可進一步包括用於施行主題方法之說明或得到此主題方法之方法(例如引導使用者至提供說明之網頁的網

站 URL)，其中這些說明可印刷在一物質上，其中該物質可為一或多種：包裝說明書、包裝、試劑容器及其類似物。在此主題套組中，一或多種組份可存在相同或不同的容器中，視方便或需要而定。

**【0105】** 下列實施例係以說明的方式而非限制之方式來提供。特言之，下列實例為施行本發明之特定實施例。此等實例僅用作說明之目的，而不希望在任何方面限制本發明之範圍。已盡力確保有關所用的數字(例如數量、溫度等)之準確性，但，當然應可容許某些實驗誤差和偏差。

### **【圖式簡單說明】**

圖 1 係顯示，根據一實施例，就含有聚異丁烯/聚丁烯和交鏈聚乙烯吡咯酮黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 2A 係顯示根據一實施例，隨時間變化之累積的右美托咪啉遞送量之實例。圖 2B 係顯示根據一實施例，就具有非功能性丙烯酸酯黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。圖 2C 係顯示根據一實施例，隨時間變化之右美托咪啉利用的實例。

圖 3 係顯示根據一實施例，就具有非功能性丙烯酸酯黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 4 係顯示根據一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能基化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 5 係顯示根據另一實施例，就具有羥基功能化丙烯酸酯黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 6 係顯示根據另一實施例，就具有羥基功能化丙烯酸酯黏著劑和包

含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 7A-7B 係顯示根據一實施例，就具有非功能性丙烯酸酯黏著劑、羥基功能化丙烯酸酯黏著劑和包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 8 係顯示根據另一實施例，就具有羧酸功能化丙烯酸酯黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 9 係顯示根據另一實施例，就具有含羧基和羥基作為功能基團包含乙酸乙烯酯之丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 10 係顯示根據一實施例，就具有聚異丁烯/聚丁烯黏著劑與羧酸功能化丙烯酸酯黏著劑之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 11 係顯示根據一實施例，就具有聚異丁烯/聚丁烯黏著劑與增溶劑乙醯丙酸之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 12 係顯示根據一實施例，就具有聚異丁烯/聚丁烯黏著劑與增溶劑乳酸月桂酯之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 13 係顯示根據一實施例，就具有聚異丁烯/聚丁烯黏著劑與增溶劑丙二醇月桂酸酯之右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 14A 係顯示根據一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 14B 係顯示根據一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯與聚乙烯吡咯酮之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 14C 係顯示根據一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑與羧酸功能化丙烯酸酯黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 15 係顯示根據一實施例，就具有丙烯酸酯感壓黏著劑之右美托咪啉經皮組成物在有或無乙醯丙酸、油酸或羧酸功能化丙烯酸黏著劑之存在下，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 16 係顯示根據另一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑與羧酸功能化丙烯酸黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 17 係顯示根據另一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑與油酸或羧酸功能化丙烯酸黏著劑的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 18 係顯示根據另一實施例，就具有包含乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯黏著劑與增溶劑，例如羧酸功能化丙烯酸黏著劑、乳酸月桂酯或油酸的右美托咪啉經皮組成物，以平均右美托咪啉通量作為經皮遞送裝置施用時間之函數的作圖實例。

圖 19 係顯示各種調配物有關時間之平均右美托咪啉活體外皮膚通量。

圖 20 和 21 係顯示各種調配物在二種不同皮膚樣本上的通量。

## 【實施方式】

### 實驗

#### 材料與方法

製備實例右美托咪啉經皮調配物

【0106】 調配物係藉由將右美托咪啉和感壓黏著劑於有機溶劑中混

合所製備(例如溶於乙酸乙酯、異丙醇、己烷或庚烷中之 30-60 wt%固體含量)，接著混合。一旦形成均質的混合物，則將溶液投置於釋放襯裏上(2-3 密耳(mils)之矽化聚酯或塗覆氟聚合物的聚酯片)並於 60° - 80°C 乾燥 10-90 分鐘。然後將單層黏著劑膜層合至 PET 支持層，剪裁至所欲的大小並裝入袋中。在某些情況下，係於黏著劑組成物中加入交鏈聚乙烯吡咯酮 (PVP-CLM)、聚乙烯吡咯酮 K90 (PVP K90)、乙醯丙酸(LA)、油酸(OA)、乳酸月桂酯(LL)和丙二醇單月桂酸酯(PGML)。

### 經皮通量試驗

【0107】 使用人類屍體皮膚並將表皮層(角質層和活力表皮)從全厚皮膚分離，為皮膜。將樣本以弓形打孔器模切成約 2.0 cm<sup>2</sup>之最終徑長。將釋放襯裏移出並以右美托咪啶黏著劑層面向角質層外表面，將此系統置於表皮/角質層上方。施以輕壓使黏著劑層和角質層間產生良好接觸。將 Franz 槽之供體和受體側夾在一起並將含 pH 6.5 磷酸緩衝液和 0.01% 慶大黴素 (gentamicin) 之受體溶液加到 Franz 槽中。於實驗持續期間將箱槽保持在 32°C - 35°C。然後每隔一段時間採取受體溶液之樣本並以 HPLC 測量活性劑之濃度。以新鮮的溶液置換移出的受體溶液以保持漏槽狀況。由滲透至受體室之藥物累積量對時間作圖的斜率，計算通量。

### 實例

#### 實例 1

由右美托咪啶經皮組成物於 PIB/PB 聚合物中的調配物所得到之活體外通量

【0108】 用於此實例之感壓黏著劑為聚異丁烯/聚丁烯(PIB/PB)黏著劑。PIB/PB 黏著劑為高分子量 PIB (5% Oppanol B100)、低分子量 PIB (25% Oppanol B12)和聚丁烯膠黏劑，例如 Indopol H1900 或 Panalane H-300e (20%) 於有機溶劑，例如庚烷(50%)中的混合物。將組合物混合約 3 天，直到混合物均質。實例右美托咪啶經皮組成物調配物係如表 1 和 2 所示。

【0109】 活體外通量研究係如上述以具有如表 1 所示之不同濃度右美托咪啶的經皮遞送裝置來進行。時間相關之平均右美托咪啶活體外皮膚

通量係如圖 1 所示。如圖 1 中所示，就 1%調配物(調配物 1)之情況，相較於較高的載藥量(調配物 2 和 3)，右美托咪啶活體外皮膚通量在起初幾小時內為高的。發現調配物 2 和 3 具有類針狀的右美托咪啶結晶，因此通量態樣為恆定的且不會隨載藥量改變。然而，在調配物 1 中並無觀察到結晶。調配物 1 包括飽和或超飽和量之右美托咪啶。

【0110】 如表 2 所示同樣使用 PIB 由 Indopol H1900 製作右美托咪啶經皮調配物。以溶於 PIB/PB 黏著劑中 20%PVP-CLM 所製作的 1%右美托咪啶調配物(調配物 4)通過皮膚之右美托咪啶活體外滲透結果，具有如圖 2 所示之不同的皮膚滲透性。圖 2(A)係顯示隨時間變化的累積右美托咪啶遞送量。依照皮膚的滲透性，右美托咪啶之活體外滲透偏離。活體外右美托咪啶遞送量在 8 hr 時可在 4-35 ug/cm<sup>2</sup> 變化，而在 24 hr 時係在 15-67 ug/cm<sup>2</sup> 變化。圖 2(B)係顯示時間相關之累積藥物遞送量之通量或導數。調配物 2 之右美托咪啶的遞送率在約 5-7 hr 達到最大，然後保持恆定至少 24 hr。在高滲透性皮膚之情況下(Skin#14)，由於耗盡，通量可能下降。圖 2(C)係顯示隨時間留在貼片中之藥物%。如圖 2(C)所示，在施用貼片 24 hr 後，由調配物 4 所得到的右美托咪啶之利用率為 20-70%。

表 1

組份	%重量/重量		
	調配物 1 (1%DMT/20 %CLM/PIB)	調配物 2 (3%DMT/20% CLM/PIB)	調配物 3 (5%DMT/20 %CLM/PIB)
右美托咪啶	1.00	3.00	5.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
PIB/PB (Panalane H-300e)	79.00	77.00	75.00

表 2

組份	%重量/重量
	調配物 4 [1%DMT/20%CLM/PIB(Ind)]
右美托咪啉	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (Indopol H1900)	79.00

## 實例 2

由非功能化丙烯酸酯聚合物中之右美托咪啉經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0111】 使用非功能化丙烯酸酯黏著劑測量右美托咪啉活體外通量。實驗所用的非功能化丙烯酸酯黏著劑之實例包括非功能化丙烯酸酯聚合物 Duro-Tak 87-9301。活體外皮膚通量研究係如上述以非功能性 Duro-Tak 87-9301 中具有不同濃度之右美托咪啉的經皮遞送裝置來進行。右美托咪啉經皮組成物組成物係如表 3 所示。時間相關之平均右美托咪啉活體外通量係如圖 3 所示。如圖 3 所示，較高的右美托咪啉載量得到增加的活體外皮膚通量。

表 3

組份	%重量/重量		
	調配物 5 (1%DMT/DT9301)	調配物 6 (2%DMT/DT9301)	調配物 7 (3%DMT/DT9301)
右美托咪啉鹼	1.00	2.00	3.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 87-9301	99.00	98.00	97.00

## 實例 3



由羥基(-OH)功能化丙烯酸酯聚合物中之右美托咪啉經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0112】 使用羥基(-OH)功能化丙烯酸酯黏著劑測量右美托咪啉活體外通量。實驗所用的羥基功能化丙烯酸酯黏著劑之實例包括羥基功能化丙烯酸酯聚合物，例如 Duro-Tak 87-4287、Duro-Tak 387/87-2510、Duro-Tak 387/87-2287 和 Duro-Tak 387/87-2516。活體外皮膚通量研究係如上述以不同羥基功能化丙烯酸酯黏著劑中具有不同濃度之右美托咪啉的經皮遞送裝置來進行。

【0113】 表 4 和 5 係顯示 Duro-Tak 87-4287 (丙烯酸-乙酸乙烯酯聚合物)或 Duro-Tak 387/87-2510 (丙烯酸酯聚合物)中含有不同濃度的右美托咪啉之右美托咪啉經皮組成物。平均右美托咪啉活體外通量係如圖 4 和 5 所示。如圖 4 和 5 所示，右美托咪啉活體外通量隨著調配物中右美托咪啉載量增加。

表 4

組份	%重量/重量		
	調配物 8 (1%DMT/DT4287)	調配物 9 (2%DMT/DT4287)	調配物 10 (3%DMT/DT4287)
右美托咪啉鹼	1.00	2.00	3.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 87-4287	99.00	98.00	97.00

表 5

組份	%重量/重量		
	調配物 11 (1%DMT/DT2510)	調配物 12 (2%DMT/DT2510)	調配物 13 (3%DMT/DT2510)

右美托咪啶鹼	1.00	2.00	3.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2510	99.00	98.00	97.00

【0114】 表 6 係顯示在另外含有乙酸乙烯酯的羥基功能化丙烯酸酯聚合物，例如 Duro-Tak 87-2287(無添加交鏈劑之聚合物)和 Duro-Tak 87-2516 (添加交鏈劑之聚合物)中含有 1%右美托咪啶之右美托咪啶經皮組成物調配物。平均右美托咪啶活體外通量係如圖 6 所示。如圖 6 所示，由 Duro-Tak 387/87-2287 所得到的活體外通量比 Duro-Tak 387/87-2516 稍高，可能係由於 Duro-Tak 387/87-2287 的黏性比 Duro-Tak 387/87-2516 高。

表 6

組份	%重量/重量(%w/w)	
	調配物 14 (1%DMT/DT2287)	調配物 15 (1%DMT/DT2516)
右美托咪啶鹼	1.00	1.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	99.00	0.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2516	0.00	99.00

#### 實例 4

由非功能化或羥基(-OH)功能化丙烯酸酯聚合物中之 1%右美托咪啶經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0115】 另一組右美托咪啶經皮調配物之實例為包括 1% w/w 右美托咪啶與非功能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 87-9301, 調配物 5)、羥基功能

化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2510, 調配物 11)和含有乙酸乙烯酯之羥基功能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 87-4287, 調配物 8)的經皮組成物。活體外通量實驗係進行 3 天和 1 天且結果係分別如圖 7A 和 7B 所示。如圖 7A 和 7B 所示，相較於具有相同載藥量之羥基功能化黏著劑，非功能性黏著劑中之右美托咪啉活體外通量較低。

### 實例 5

由酸(-COOH)功能化或酸/羥基(-COOH/OH)功能化丙烯酸酯聚合物中之右美托咪啉經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0116】 右美托咪啉活體外通量係使用酸(-COOH)功能化或酸/羥基(-COOH/OH)功能化丙烯酸酯黏著劑來測量。用於本研究之酸(-COOH)功能化丙烯酸酯黏著劑的實例為 Duro-Tak 387/87-2353(無添加交鏈劑之丙烯酸酯聚合物)。用於本研究之酸/羥基(-COOH/OH)功能化丙烯酸酯聚合物為 Duro-Tak 87-2979(添加交鏈劑之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯聚合物)。

【0117】 表 7 和 8 係顯示帶有不同酸(-COOH)功能化和酸/羥基(-COOH/OH)功能化丙烯酸酯聚合物之右美托咪啉經皮組成物調配物。調配物中右美托咪啉之濃度係以各黏著劑中右美托咪啉的溶解度為基礎加以選擇。右美托咪啉在 Duro-Tak 387/87-2353 中之溶解度為約 10-15%，而 Duro-Tak 87-2979 中之溶解度係低於 2%。藥物在酸功能化丙烯酸酯黏著劑中的溶解度大於在非功能化或羥基功能化丙烯酸酯黏著劑中。

【0118】 活體外皮膚通量研究係如上所述來進行。平均右美托咪啉活體外通量係如圖 8 和 9 所示。

表 7

組份	%重量/重量
	調配物 16 (14%DMT/DT2353)
右美托咪啉鹼	14.00

感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	86.00
-----------------------------	-------

表 8

組份	%重量/重量
	調配物 17 (1.5%DMT/DT2979)
右美托咪啶鹼	1.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 87-2979	99.00

## 實例 6

由含 PVP-CLM 和 Duro-Tak 387/87-2353 的 PIB/PB 聚合物中之右美托咪啶經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0119】 另外的右美托咪啶經皮組成物調配物之實例係如表 9 所示。為了增加藥物在 PIB/PB(例如 Indopol H-1900)黏著劑中的溶解度，係使用 PVP-CLM 和酸(-COOH)功能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)。以不同承載量之 Duro-Tak 387/87-2353 製備調配物 18 至 21。

【0120】 如圖 10 所示，相較於無 Duro-Tak 2353 之調配物(調配物 18)，含酸(-COOH)功能化丙烯酸酯聚合物(Duro-Tak 387/87-2353)之調配物，調配物 19、20 和 21 顯現具有較低的起始通量。就 3%和 6%的酸功能化黏著劑，右美托咪啶之活體外通量並無變化，然而，在 9%酸功能化黏著劑，觀察到活體外通量些微下降。

表 9

組份	%重量/重量			
	調配物 18 (3%DMT/20 %CLM/PIB)	調配物 19 (3%DMT/3% DT2353/18.8 %CLM/PIB)	調配物 20 (3%DMT/6% DT2353/18.2 %CLM/PIB)	調配物 21 (3%DMT/9% DT2353/17.6 %CLM/PIB)

右美托咪啶鹼	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	18.8	18.7	18.6
感壓黏著劑 Duro -Tak 387/87-2353	-	3.00	6.00	9.00
PIB/PB (Indopol H-1900)	適量(q.s)至 100	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

### 實例 7

由含 PVP-CLM 和乙醯丙酸的 PIB/PB 聚合物中之右美托咪啶經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0121】 另外的右美托咪啶經皮組成物調配物之實例係如表 10 所示。為了增加於 20% PVP-CLM 之存在下，藥物在 PIB/PB(例如 Indopol H-1900) 黏著劑中的溶解度，係使用各種濃度的酸來檢測增加的右美托咪啶溶解度。以不同載量之乙醯丙酸製備調配物 22 至 25。

表 10

組份	%重量/重量			
	調配物 22 (3%DMT/0.6 %LA/20%CL M/PIB)	調配物 23 (3%DMT/0.9 %LA/20%CL M/PIB)	調配物 24 (3%DMT/1.7 5%LA/20%C LM/PIB)	調配物 25 (3%DMT/6.9 %LA/20%CL M/PIB)
右美托咪啶鹼	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00	20.00
乙醯丙酸	0.60	0.90	1.75	6.90
PIB/PB(Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

【0122】 如圖 11 所示，當調配物包括 6.9%的乙醯丙酸時，右美托咪

啖之活體外通量顯著降低。然而，在 1.75% 的乙醯丙酸濃度時，活體外通量係與較低濃度的乙醯丙酸(亦即 0.6% 和 0.9%) 相當。由含有乙醯丙酸之調配物(調配物 22、23、24 和 25) 所得到的最初通量係低於無乙醯丙酸之調配物(調配物 18)。然而，24 hr 後，由含有乙醯丙酸之調配物(調配物 22、23、24 和 25) 所得到的通量顯現高於無乙醯丙酸之調配物(調配物 17)。在 1.75% 和更低的乙醯丙酸濃度中觀察到右美托咪啖結晶。

### 實例 8

由含 PVP-CLM 和乳酸月桂酯或丙二醇單月桂酸酯的 PIB/PB 聚合物中之右美托咪啖經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0123】 另外的右美托咪啖經皮組成物調配物之實例係如表 11 和 12 所示。在乳酸月桂酯和丙二醇單月桂酸酯中右美托咪啖經皮組成物具有 5 至 10% 之溶解度。乳酸月桂酯和丙二醇單月桂酸酯各自於主題調配物中增加了右美托咪啖在 PIB/PB 黏著劑中的溶解度。調配物 26 至 28 之活體外通量剖析圖係如圖 12 所示。調配物 29 至 31 之活體外通量剖析圖係如圖 13 所示。發現調配物 26 至 31 具有類針狀右美托咪啖結晶。

表 11

組份	%重量/重量		
	調配物 26 (3%DMT/3%LL /20%CLM/PIB)	調配物 27 (3%DMT/6%LL /20%CLM/PIB)	調配物 28 (3%DMT/9%LL /20%CLM/PIB)
右美托咪啖鹼	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
乳酸月桂酯	3.0	6.0	9.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

表 12

組份	%重量/重量		
	調配物 29 (3%DMT/4%PGM L/20%CLM/PIB)	調配物 30 (3%DMT/8%PGM L/20%CLM/PIB)	調配物 31 (3%DMT/12%PGM L/20%CLM/PIB)
右美托咪啶鹼	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
丙二醇單月桂酸酯	4.0	8.0	12.0
PIB/PB (Indopol H-1900)	q.s.至 100	q.s.至 100	q.s.至 100

## 實例 9

由含乙醯丙酸、PVP K90 或 Duro-Tak 387/87-2353 之 Duro-Tak 387/87-2287 聚合物中之右美托咪啶經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0124】 另一組右美托咪啶經皮調配物之實例係包括具有含增溶劑用以改善組成物物理安定性之 1% w/w 右美托咪啶的經皮組成物。在這些調配物中係使用乙醯丙酸、PVP K90 和 Duro-Tak 87-2353。調配物組成係如表 13、14 和 15 所示。含 0.3%和 0.6%乙醯丙酸之具有 1%右美托咪啶的經皮組成物之活體外通量剖析圖係如圖 14(A)所示。含 5%和 10% PVP K90 之具有 1%右美托咪啶的經皮組成物之活體外通量剖析圖係如圖 14(B)所示。含 2%和 3% Duro-Tak 387/87-2353 之具有 1%右美托咪啶的經皮組成物之活體外通量剖析圖係如圖 14(C)所示。從活體外通量剖析圖，在施用 15 hr 後，乙醯丙酸增進滲透性，PVP K90 延緩右美托咪啶之經皮通量，而 Duro-Tak 2353 稍微降低經皮通量。

表 13

感壓黏著劑 Duro-Tak 87-9301	93.70	92.00	82.00
---------------------------	-------	-------	-------

### 實例 11

由黏著劑混合物中(溶於 Duro-Tak 2287 中之 15%Duro-Tak2353)之 1%、2%、3%和 4%右美托咪啶所得到的右美托咪啶之活體外滲透

【0126】 含有羥基功能化丙烯酸酯聚合物(例如 Duro-Tak 87-2287)和酸功能化丙烯酸酯聚合物(例如 Duro-Tak 87-2353)混合物之右美托咪啶經皮組成物調配物係彙整於表 17 中。以不同載量之右美托咪啶製備調配物 41 至 44。

表 17

組份	%重量/重量			
	調配物 41 (1%DMT/1 5%DT2353/ DT2287)	調配物 42 (2%DMT/1 5%DT2353/ DT2287)	調配物 43 3%DMT/1 5%DT2353 /DT2287	調配物 44 4%DMT/1 5%DT235 3/DT2287
右美托咪啶鹼	1.00	2.00	3.00	4.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 2353	15.00	15.00	15.00	15.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 2287	84.00	83.00	82.00	81.00

【0127】 如圖 16 所示，右美托咪啶之活體外通量隨右美托咪啶承載的百分比增加而增加。

### 實例 12

由含有油酸之右美托咪啶調配物所得到之右美托咪啶的活體外滲透量



【0128】 另外的右美托咪啉經皮組成物調配物之實例係彙整於表 18 中。為了增加右美托咪啉在羥基功能化丙烯酸酯聚合物(例如 Duro-Tak 87-2287)中的溶解度，係使用油酸。以不同承載量的油酸和右美托咪啉製備調配物 45 至 47。

表 18

組份	%重量/重量		
	調配物 45 (3%DMT/5%OA/ DT2287)	調配物 46 3%DMT/7%OA/ DT2287	調配物 47 3%DMT/5%OA/ DT2287
右美托咪啉鹼	3.00	3.00	4.00
油酸	5.00	7.00	5.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 2287	92.00	90.00	91.00

【0129】 如圖 17 所示，含有油酸之右美托咪啉調配物比不含有油酸的右美托咪啉組成物(例如調配物 43)具較高的通量。油酸增進右美托咪啉穿過皮膚之滲透性。5%至 7%之油酸(例如調配物 46)的增加量相較於含 5%油酸之調配物(例如調配物 45)並未顯現增進效用。此項可能是油酸使得右美托咪啉在組成物中的溶解度增加之結果。調配物 45 和調配物 47 之比較顯示，活體外通量係隨載藥量百分比增加而增加。

### 實例 13

由含有乙醯丙酸之右美托咪啉調配物所得到之右美托咪啉的活體外滲透

【0130】 亦以乙醯丙酸製備右美托咪啉經皮調配物。組成係如表 19 所示。

表 19

組份	%重量/重量	
	調配物 48 (3%DMT/4%LA/DT2287)	調配物 49 (4%DMT/4%LA/DT2287)
右美托咪啶鹼	3.00	4.00
乙醯丙酸	4.00	4.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 2287	93.00	92.00

【0131】 如圖 18 所示，含有乙醯丙酸之調配物(調配物 48 和 49)中右美托咪啶的活體外通量隨右美托咪啶承載百分比增加。乙醯丙酸對右美托咪啶滲透過皮膚之增進效應高於油酸。

【0132】 調配物 43、45 和 48 中右美托咪啶之活體外滲透百分比結果相對於貼片中右美托咪啶之量係彙整於表 20 中。於活體外狀況下，含有乙醯丙酸和油酸之調配物 45 和 48 在右美托咪啶滲透上顯現實質的增高。

表 20

調配物 編號	調配物名稱	貼片中右美托咪 啶鹼之量( $\mu\text{g}$ )	7 天後相對於貼 片中藥物量之右 美托咪啶鹼的滲 透%	反覆之 次數
調配物 43	3%DMT/15% DT2353/DT2 287	690 $\pm$ 27	18 $\pm$ 4	4
調配物 45	3%DMT/5% 油酸/DT2287	486 $\pm$ 11	52 $\pm$ 4	4
調配物 48	3%DMT/4% 乙醯丙酸 /DT2287	573 $\pm$ 39	74 $\pm$ 5	5

【0133】 右美托咪啉在羥基功能化丙烯酸酯聚合物中之溶解度係低於 1%。為了增加右美托咪啉，係使用酸功能化丙烯酸酯聚合物(例如 Duro-Tak2353)、油酸和乙醯丙酸。右美托咪啉在 Duro-Tak2353、油酸和乙醯丙酸中的溶解度分別為約 10-15%、40%和 60%。加入調配物中的酸量係根據各調配物中組份的溶解度作調整。

【0134】 製備後，使用顯微鏡檢查是否有結晶存在。由顯微鏡檢查所得到結果指出，所有的調配物(調配物 41 至 48)皆不含結晶。

## 實例 14

### 由不同支持物所得到的活體外通量

【0135】 用於此實例之感壓黏著劑為聚異丁烯/聚丁烯(PIB/PB)黏著劑。PIB/PB 黏著劑為高分子量 PIB (5% Oppanol B100)、低分子量 PIB (25% Oppanol B12)和聚丁烯膠黏劑，例如 Indopol H1900 或 Panalane H-300e (20%)之混合物，溶於有機溶劑，例如庚烷(50%)中。將組合物混合約 3 天，直到混合物均質。實例右美托咪啉經皮組成物調配物係如表 21 所示。將相同調配物塗覆在釋放襯裏上，但以三種不同的支持物質層合：支持物 1 具有約 10 之 MVTR 值( $\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$ )，支持物 2 具有約 50 之 MVTR 值( $\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$ )，而支持物 3 具有約 150 之 MVTR 值( $\text{g}/\text{m}^2/24\text{hr}$ )。

【0136】 時間相關之平均右美托咪啉活體外皮膚通量係如圖 19 所示。如圖 19 所示，右美托咪啉活體外皮膚通量就支持物 1 和 2 為相類似。但支持物 3 則明顯較低。

表 21

組份	%重量/重量
右美托咪啉	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (Indopol H1900)	79.00

## 發明摘要

※ 申請案號： 103134522

※ 申請日： 103/10/03

：

※IPC 分類

A61K 9/70 (2006.01)  
A61K 31/4174 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61M 37/00 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

使用右美托咪啉經皮組成物用於治療注意力不足過動症、焦慮及失眠的方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, ANXIETY AND INSOMNIA USING DEXMEDETOMIDINE TRANSDERMAL COMPOSITIONS

## 【中文】

本發明之特徵係包括藉由施予一包含經調配遞送一定量右美托咪啉(dexmedetomidine)之右美托咪啉組成物的經皮遞送裝置至經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，來治療 ADHD、焦慮或失眠之方法。在根據特定實施例之施行方法中，係將具有右美托咪啉組成物之經皮遞送裝置施予一患者並且以足以遞送一定量右美托咪啉而足以治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的方式保持與患者接觸。亦提供經配置用以遞送足夠施行主題方法之一定量右美托咪啉的經皮裝置，以及包含此經皮遞送裝置之套組。

**【英文】**

Aspects of the invention include methods of treating ADHD, anxiety or insomnia by applying a transdermal delivery device containing a dexmedetomidine composition formulated to deliver an amount of dexmedetomidine to a subject diagnosed as having ADHD, anxiety or insomnia. In practicing methods according to certain embodiments, a transdermal delivery device having a dexmedetomidine composition is applied to a subject and is maintained in contact with the subject in a manner sufficient to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient to treat ADHD, anxiety or insomnia in the subject. Also provided are transdermal delivery devices configured to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient for practicing the subject methods, as well as kits containing the transdermal delivery devices.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

**【英文】**

Aspects of the invention include methods of treating ADHD, anxiety or insomnia by applying a transdermal delivery device containing a dexmedetomidine composition formulated to deliver an amount of dexmedetomidine to a subject diagnosed as having ADHD, anxiety or insomnia. In practicing methods according to certain embodiments, a transdermal delivery device having a dexmedetomidine composition is applied to a subject and is maintained in contact with the subject in a manner sufficient to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient to treat ADHD, anxiety or insomnia in the subject. Also provided are transdermal delivery devices configured to deliver an amount of dexmedetomidine sufficient for practicing the subject methods, as well as kits containing the transdermal delivery devices.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

組份	%重量/重量	
	調配物 32 (1%DMT/0.3%LA/DT2287)	調配物 33 (1%DMT/0.6%LA/DT2287)
右美托咪啶鹼	1.00	1.00
乙醯丙酸	0.30	0.60
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	98.70	98.40

表 14

組份	%重量/重量	
	調配物 34 (1%DMT/5%PVP-K90/DT2 287)	調配物 35 (1%DMT/10%PVP-K90/D T2287)
右美托咪啶鹼	1.00	1.00
PVP K90	5.00	10.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	94.00	89.00

表 15

組份	%重量/重量	
	調配物 36 (1%DMT/2%DT2353/DT2287)	調配物 37 (1%DMT/3%DT2353/DT2287)
右美托咪啶鹼	1.00	1.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	2.00	3.00

感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2287	97.00	96.00
-----------------------------------	-------	-------

### 實例 10

由含乙醯丙酸、油酸或 Duro-Tak 387/87-2353 之 Duro-Tak 87-9301 聚合物中之右美托咪啉經皮組成物調配物所得到的活體外通量

【0106】 另一組右美托咪啉經皮調配物之實例係包括具有 3% w/w 右美托咪啉和非功能化丙烯酸酯聚合物 Duro-Tak 87-9301 與 3.3%乙醯丙酸、5%油酸或 15%Duro-Tak 387/87-2353 組合之經皮組成物。調配物組成係如表 16 所示。這些調配物(調配物 38、39 和 40)之活體外通量剖析圖，相較於無添加劑之非功能化丙烯酸酯聚合物 Duro-Tak 87-9301 中的 3%右美托咪啉(調配物 7)，係如圖 15 所示。僅具有 3%右美托咪啉和非功能化丙烯酸酯聚合物 Duro-Tak 87-9301 之組成物為超飽和的。乙醯丙酸和油酸係用作為增溶劑和滲透促進劑且在活體外通量開始時使通量增加，但隨時間下降。如同 1%右美托咪啉組成物，Duro-Tak 87-2353 降低了通量。

表 16

組份	%重量/重量		
	調配物 38 (3%DMT/3.3% LA/DT9301)	調配物 39 (3%DMT/5% OA/DT9301)	調配物 40 (3%DMT/15%D T2353/DT9301)
右美托咪啉鹼	3.00	3.00	3.00
乙醯丙酸	3.30	0.00	0.00
油酸	0.00	5.00	0.00
感壓黏著劑 Duro-Tak 387/ 87-2353	0.00	0.00	15.00



**實例 15****以乳酸月桂酯作為促進劑之調配物所得到的活體外通量**

【0137】 另一組右美托咪啶經皮調配物之實例係包括具有 2-4% w/w 右美托咪啶與一促進劑用以改善皮膚滲透性之經皮組成物。在這些調配物中係使用乳酸月桂酯(LL)和 Duro-Tak 87-2287。調配物組成係如表 22 所示。經皮組成物之活體外通量剖析圖，圖 20 和 21 顯示二個不同皮膚樣本上的通量。從活體外通量剖析圖，LL 顯現皮膚滲透性增加效應。通量亦與 API 承載成比例。

**表22**

組份	%重量/重量			
	2	2	3	4
右美托咪啶鹼	2	2	3	4
乳酸月桂酯	0	5	5	5
感壓黏黏著劑 Duro-Tak 87-2287	98	93	92	91

【0138】 所調配物(調配物 41 至 48)之通量剖析圖顯示，在最初 24 小時期間，通量隨時間明確增加之趨勢(圖 16 至 18)。之後通量隨時間逐漸降低。因而，最初 24 小時期間通量的增加，在特定的情況下，可能對於達到身體內快速較高的最初治療濃度為有用的。當有通量隨時間降低時，通量之降低可能係由於貼片中的吸附水所引發之黏著劑中藥物結晶所致。

【0139】 雖然前述本發明已藉由說明和實例之方式就明確了解之目的仔細地描述，但本項技術之一般技術者應容易了解，依照本揭示文之教導，在不悖離所附的申請專利範圍之精神和範圍下，其可作特定變化和修改。

【0140】 因此，前文僅說明本發明之原理。應了解，雖然未明確地描

述或顯示在本文中，熟習本項技術者應能設計各種將本發明原理具體化之安排並包括在其精神和範圍內。再者，所有文中所敘述的實例和條件式語言主要係希望幫助讀者了解本發明之原理及本發明者所提出之提升本項技術的觀念，而不應視為係對此等特定描述的實例和條件之限制。再者，敘述本發明之原理、態樣和實施例以及其特定實例之文中所有的聲明，係希望涵蓋其結構和功能性同等物。另外，希望此等同等物係包括目前已知的同等物和未來開發的同等物，亦即，與結構無關，任何表現相同功能之元件開發。本發明之範圍，因此，不希望受限於文中所示及所述之示例性實施例。更確切而言，本發明之範圍和精神係以所附之申請專利範圍來具體呈現。

**【符號說明】** 無

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】無

**【序列表】** (請換頁單獨記載)無

## 申請專利範圍

1. 一種右美托咪啉組成物於製造用以治療患者注意力不足過動症(ADHD)、焦慮或失眠之經皮遞送裝置的用途，其中該患者係經診斷患有 ADHD、焦慮或失眠之患者，該經皮遞送裝置由以下所構成：  
右美托咪啉組成物，其中該右美托咪啉組成物包括：  
右美托咪啉  
增溶劑；和  
丙烯酸酯感壓黏著劑，其具有側基(pendant)羥基官能基；和支持層(backing layer)；  
其中該右美托咪啉組成物係經調配以將右美托咪啉遞送給患者供治療患者之 ADHD、焦慮或失眠。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該患者係經診斷患有 ADHD。
3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該患者係經診斷患有焦慮。
4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該患者係經診斷患有失眠。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中該經皮遞送裝置係經配置以與患者接觸達 4 小時至 24 小時的時間。
6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中該患者為 8 歲以下的兒童。
7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之用途，其中該感壓黏著劑係包括乙烯聚合物。
8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該右美托咪啉組成物係由右美托咪啉、該增溶劑和該具有側基羥基官能基之丙烯酸酯感壓黏著劑所組成。
9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該經皮遞送裝置係包括一包含右美托咪啉組成物之單層基質。
10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該經皮遞送裝置係經配置用以遞送右美托咪啉組成物中 30%或更多的右美托咪啉。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該右美托咪啉在組成物中之量為 3% w/w 或更少。
12. 一種用於治療患者中之 ADHD、焦慮或失眠的經皮遞送裝置，該經皮遞送裝置為如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所描述的裝置。
13. 一種套組，係包括：  
二或多個如申請專利範圍第 12 項之經皮遞送裝置。
14. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該右美托咪啉組成物為由右美托咪啉、增溶劑及單一感壓黏著劑所組成之單層基質，該單一感壓黏著劑包含側基-OH 官能基。
15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該單一感壓黏著劑為包含側基-OH 官能基之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。
16. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中該單一感壓黏著劑為無交聯劑之丙烯酸酯-乙酸乙烯酯共聚物。
17. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該增溶劑為選自由乳酸月桂基酯、丙二醇單月桂酸酯、亞麻油酸、油酸、次亞麻油酸、硬脂酸、異硬脂酸、乙醯丙酸、棕櫚酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、硬脂酸、N-月桂醯基肌胺酸、L-焦麩胺酸、月桂酸、琥珀酸、丙酮酸、戊二酸、癸二酸及環戊烷羧酸所組成之群組的化合物。
18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該增溶劑為乳酸月桂基酯。
19. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該增溶劑為乙醯丙酸。
20. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該經皮遞送裝置包含右美托咪啉組成物，其包含：  
1%至 15% w/w 右美托咪啉；  
1%至 5% w/w 增溶劑；及  
10%至 95% w/w 丙烯酸酯感壓黏著劑，其具有側基羥基官能基。
21. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該經皮遞送裝置包含右美托咪啉組成物，其包含：

- 1%至 15% w/w 右美托咪啶；
- 1%至 5% w/w 增溶劑；
- 5%至 25% w/w 親水性聚合物；以及
- 10%至 95% w/w 丙烯酸酯感壓黏著劑，其具有側基羥基官能基。
22. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該經皮遞送裝置係經配置成以與患者接觸達 24 小時或更久的時間。
23. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該右美托咪啶組成物係由以下所構成：
- 1%至 15% w/w 右美托咪啶；
- 1%至 5% w/w 增溶劑；
- 5%至 25% w/w 親水性聚合物；以及
- 10%至 95% w/w 丙烯酸酯感壓黏著劑，其具有側基羥基官能基。
24. 如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該增溶劑為乙醯丙酸。
25. 如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該增溶劑為乳酸月桂基酯。
26. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該右美托咪啶組成物係由以下所構成：
- 右美托咪啶；
- 增溶劑；
- 親水性聚合物；以及
- 丙烯酸酯感壓黏著劑，其具有側基羥基官能基。
27. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中該感壓黏著劑具有側基羥基官能基。
28. 如申請專利範圍第 26 或 27 項之用途，其中該增溶劑為乙醯丙酸或乳酸月桂基酯。
29. 如申請專利範圍第 26 或 27 項之用途，其中該親水性聚合物為聚乙烯吡咯酮。