



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0154186
(43) 공개일자 2023년11월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/5375</i> (2006.01) <i>A61K 31/216</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 11/16</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/5375</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/216</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7029510
 (22) 출원일자(국제) 2022년03월03일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2023년08월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/018604
 (87) 국제공개번호 WO 2022/187420
 국제공개일자 2022년09월09일
 (30) 우선권주장
 63/156,463 2021년03월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 애프니메드, 인코포레이티드 (텔라웨어)
 미국 매사추세츠 케임브리지 홀리요크 스트리트
 20 (우: 02138)</p> <p>(72) 발명자
 밀러, 로렌스, 쥘.
 미국 02138 매사추세츠 케임브리지 브래들 스트리트
 125
 파카스, 로날드
 미국 21029 메릴랜드 클라크스빌 미스티 라이즈
 코트 12040
 타란토-몬테무로, 루이지
 미국 02445 매사추세츠 브룩라인 체스트넛 힐 애
 비뉴 639 아파트먼트 1</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 남앤남</p> |
|--|---|

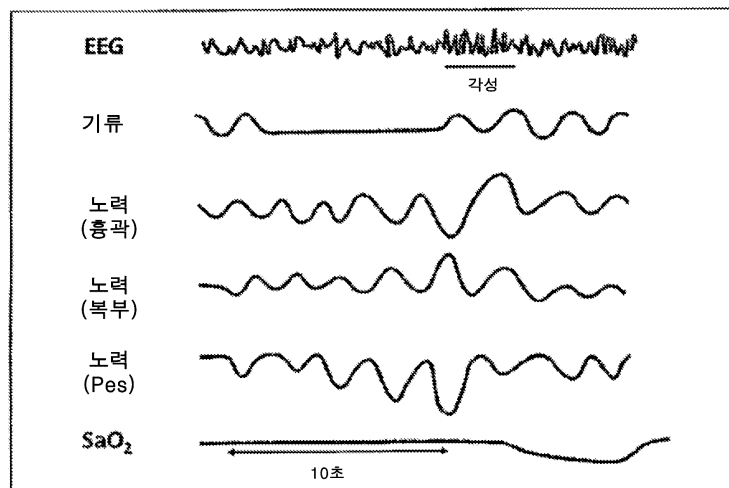
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 수면 무호흡증을 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)의 조합

(57) 요약

레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 MRA를 투여하는 단계를 포함하는, 수면 무호흡증을 치료하는 데 사용하기 위한 상기 조성물이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, MRA는 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 11/16 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 (i) 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA 및 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 각각 매일 투여되는 것인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA 및 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 단일 조성물로 투여되는 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 단일 조성물이 경구 투여 형태인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 경구 투여 형태가 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA가 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스폼, 및 옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA가 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티켄, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 및 트리헥실페니딜, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 MRA가 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 15 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 25 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 15 mg의 용량으로 투여되는 것인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 수면 무호흡증인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 코골이인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 단순 코골이인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 완전히 의식이 없는 상태에 있는 것인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 완전히 의식이 없는 상태가 수면인, 방법.

청구항 23

(i) 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 무스카린 수용체 길항제(MRA), 및 (iii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 8 mg의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 6 mg의 양으로 존재하

는 것인, 조성물.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA가 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스폼, 및 옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MRA가 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 및 트리헥실페니딜, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 MRA가 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 25 mg의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 25 mg의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 34

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 조성물.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여 형태인, 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 경구 투여 형태가 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치인, 조성물.

청구항 37

제23항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 수면 무호흡증인, 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인, 조성물.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 코골이인, 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 단순 코골이인, 조성물.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 완전히 의식이 없는 상태에 있는 것인, 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 완전히 의식이 없는 상태가 수면인, 조성물.

청구항 44

레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는, 키트.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 키트.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 MRA가 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 키트.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 키트.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 수면 무호흡증인, 키트.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인, 키트.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 코골이인, 키트.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태가 단순 코골이인, 키트.

청구항 52

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA).

청구항 53

수면 무호흡증을 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 54

코골이를 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 55

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)의 치료적 조합.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 3월 4일 출원된 미국 가출원 63/156,463에 대한 우선권을 주장하며, 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 레복세틴(reboxetine) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는 약제학적 조성물 및 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 MRA를 투여하는 단계를 포함하는 수면 무호흡증(sleep apnea)을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)은 수면 중 인두 기도(pharyngeal airway)의 허탈(collapse)에 의해 유발되는 혼한 장애이다. OSA는 심각한 건강 결과를 초래할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 일 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 (i) 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0007] 본 발명의 이 측면의 구현에는 다음 임의적 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, MRA 및 레복세틴은 각각 매일 투여된다. 일부 구현예에서, MRA 및 레복세틴은 단일 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 단일 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치이다. 일부 구현예에서, MRA는 아트로핀, 프로판테롤린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로소프, 및 옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, MRA는 아니소트로핀, 벤트트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클로프, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 및 트리헥실페니딜, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 15 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 15 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, MRA는 페소테로딘이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는

염이다. 일부 구현예에서, MRA는 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증, 예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이, 예를 들어, 단순 코골이이다. 일부 구현예에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태에 있다. 일부 구현예에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 측면은 (i) 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 무스카린 수용체 길항제(MRA), 및 (iii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명의 이 측면의 구현예는 다음 임의적 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 8 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 6 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, MRA는 아트로핀, 프로판테롤린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스프, 및 옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, MRA는 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클롭, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 및 트리헥실페니딜, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, MRA는 페소테로딘이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치이다. 일부 구현예에서, 조성물은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증, 예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이, 예를 들어, 단순 코골이이다. 일부 구현예에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태이다. 일부 구현예에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면은 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 키트는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)의 치료적 조합을 제공한다.

[0013] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 발명에서 사용하기 위해 본원에 기재되어 있으며; 당업계에 알려진 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이며 제한하려는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목, 및 다른 참고문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0015] 하기 도면은 예로서 제공되고 청구된 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도 1은 폐쇄성 무호흡의 그래프 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개 채널은 흉곽 및 복부 움직임 및 식도 압력 변화에 의한 호흡기 노력(ventilator effort)을 보여주며, 이들 모두는 폐쇄된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 산화헤모글로빈 포화

도를 나타낸다.

도 2는 실시예 1의 연구에 대한 위약 후 및 reb-oxy 치료 후 개별 대상체의 총 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 보여주는 플롯이다.

도 3은 실시예 1의 연구에 대한 위약 및 치료(reb4-oxy5) 그룹에서 대상체에 대한 기준선으로부터의 AHI 감소를 보여주는 막대 차트이다.

도 4는 실시예 1의 연구에 대한 위약 후 및 reb-oxy 치료 후 개별 대상체의 저산소 부담(HB)을 보여주는 플롯이다.

도 5는 실시예 1의 연구에 대한 위약 및 치료(reb4-oxy5) 그룹에서 대상체에 대한 기준선으로부터의 HB 감소를 보여주는 막대 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 인간에서, 인두 기도 영역은 뼈 또는 연골 지지대가 없고, 근육에 의해 개방된 채 있다. 수면 중에 이러한 근육이 이완될 때, 인두는 허탈 상태가 되어 기류 중단을 초래할 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 식도 압력 변화의 증가로 나타난 폐색을 극복하려는 시도로 환기 노력이 계속되고 증가한다. 흉곽 및 복부 움직임은 횡경막이 폐색된 기도에 대해 수축하여, 복벽이 팽창하고 흉벽이 안쪽으로 처지도록 하는 결과로서 반대 방향이다.
- [0017] 호흡하려는 노력이 증가하면 EEG에서 시각화할 수 있는 수면으로부터 각성을 야기하고(도 1), 기도 개방 및 정상 호흡 재개를 초래한다. 무호흡 동안 기류의 부족은 또한 산화헤모글로빈 포화도의 하락으로 나타나는 저산소증을 유발한다(도 1). 중증도는 일반적으로 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 사용하여 측정되며, 이는 수면 시간당 발생하는 무호흡(적어도 10초 동안 호흡 중단) 및 저호흡(기류 및 산소 포화도 감소)의 조합된 평균 횡수이다(Ruehlant 등, The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).
- [0018] 도 1은 폐쇄성 무호흡의 그래픽 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽 및 복부 움직임 및 식도 압력 변화에 의한 환기 노력을 보여주며, 이들은 모두 폐색된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 산화헤모글로빈 포화도를 나타낸다.
- [0019] OSA의 엄격한 정의가 사용될 때(시간당 15개 초과 이벤트의 AHI 또는 주간 졸림증과 함께 시간당 5개 초과 이벤트의 AHI), 추정된 유병률은 남성에서 대략 15 퍼센트 및 여성에서 5 퍼센트이다. 미국에서는 3천만 명으로 추정된 개인이 OSA를 가지고 있으며, 그 중 대략 600만 명이 진단받았다. 미국에서 OSA의 유병률은 노화 및 비만을 증가로 인해 증가하는 것으로 보인다. OSA는 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 자동차 사고, 작업장 사고, 및 피로/생산성 손실을 포함한 주요 동반이환 및 경제적 비용과 연관된다. (Young 등, WMJ 2009; 108:246; Peppard 등, Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)
- [0020] 현재 주도하는 치료는 지속적 양압술(CPAP)이다. CPAP는 거의 모든 환자에서 효과적이며, 진단받은 환자의 대략 85%가 CPAP를 처방받고 있지만, 순응도는 낮다. 환자는 CPAP를 불편하고 종종 참을 수 없다고 여기며; 환자의 적어도 30%(최대 80%)는 정기적으로 아물지 않고 따라서 치료되지 않는다(Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). 다양한 성공률을 갖는 다른 치료 양식은 구강내 장치(10%) 및 수술(5%)을 포함하지만, 일반적인 집단에 걸쳐 효과적인 가능성이 없다.
- [0021] 잠을 자는 인간에서 인두 근육을 활성화하기 위한 의약에 대한 검색은 실망스러웠으며; 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 및 진정제와 같은 제제는 모두 인간에서 테스트되었고 OSA 중증도를 감소시키는 데 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 예를 들어, Proia and Hudgel, Chest. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell 등, N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal 등, Sleep Med. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall 등 p. 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert 등, Clin Sci (Lond). 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro 등, Sleep. 2017 Feb 1;40(2)을 참조한다.
- [0022] **치료 방법**
- [0023] 본원에 기재된 방법은 수면 중에 인두 기도 근육 허탈과 연관된 장애의 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 장애는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA) 또는 단순 코골이이다. 일반적으로, 방법은 당업계에 알려져 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 이러한 치료를 필요로 하거나, 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게

투여하는 단계를 포함한다.

- [0024] 이 맥락에서 사용된 바와 같이, "치료하는" 것은 인두 기도 허탈과 연관된 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 의미한다. 종종, 수면 중에 인두 기도 허탈은 코골이 및/또는 호흡 중단(무호흡 또는 저호흡), 수면으로부터 각성, 및 산소화 감소(저산소혈증)를 초래하며; 따라서, 치료는 코골이, 무호흡/저호흡, 수면 분절(sleep fragmentation), 및 저산소혈증의 감소를 초래할 수 있다. OSA를 가진 대상체의 치료를 위해 본원에 기재된 치료적 유효량의 화합물을 투여하면 AHI 감소를 초래할 수 있다. OSA 질환 및 증상의 측정은 예를 들어 수면다원검사(PSG)에 의해 이루어질 수 있다.
- [0025] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 예를 들어, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 치료하기 위해, 예를 들어, 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기 위해 원하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 모드, 대상체의 연령, 체중, 건강, 및 상태와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.
- [0026] 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 조성물은 격일마다 1회를 포함하여 1일 1회 이상 내지 1주 1회 이상 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 수면 시간 전 매일, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15-60분 전에 투여된다. 당업자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 다른 질환 존재를 포함하나 이에 제한되지 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시간에 영향을 미칠 수 있음을 이해할 것이다. 더욱이, 본원에 기재된 치료적 유효량의 치료적 화합물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여, 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전반적인 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 줄이거나 피하거나, 또 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물(예를 들어, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 구체적으로 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니 피그, 래트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함한 "포유동물", 보다 구체적으로 인간을 지칭한다. 일 구현예에서, 대상체는 비인간 동물 예컨대 농장 동물(예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양), 또는 애완동물(예를 들어, 개, 고양이, 기니 피그 또는 토끼)이다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는"은 미국 이외의 국가에서 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 상응하는 기관에 의해 승인되거나 승인가능할 수 있거나, 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia) 또는 동물, 보다 특히 인간에 사용하기 위해 일반적으로 인정되는 다른 약전에 나열되어 있는 것을 의미한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투여 형태"는 화합물이 대상체에게 투여되는 형태를 지칭하는 것으로 정의된다. 구체적으로, 단위 투여 형태는 예를 들어, 알약, 캡슐, 또는 정제일 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 투여 형태는 캡슐이다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, "고체 투여 형태"는 고체 형태의 약제학적 용량(들), 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사체(sachet), 재구성가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 츠어블(chewable)을 의미한다.
- [0032] 본원에 개시된 화합물의 경우, 단일 입체화학적 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 형태 이성질체, 및 회전 이성질체, 및 이의 라세믹 및 비라세믹 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0033] 레복세틴은 2-((2-에톡시페녹시)(페닐)메틸)모르폴린 또는 2-[α -(2-에톡시페녹시)벤질]-모르폴린의 화학명을 갖는 약제학적 물질에 대한 일반명, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다양한 구현예에서, 레복세틴은 R,R- 및 S,S-거울상이성질체의 라세믹 혼합물, 또는 분리된 거울상이성질체, 예를 들어, S,S-거울상이성질체일 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 하이드로클로라이드일 수 있다.

- [0034] 일부 구현예에서, 방법은 약 0.2 mg 내지 약 12 mg 용량의 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 8 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2 mg 내지 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 4 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0035] 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(또는 또 다른 MRA)의 투여를 포함하는 방법에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 25 mg(또는 또 다른 MRA의 용량 등가물)일 수 있거나, 일부 구현예에서, 약 2 mg 내지 약 15 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2.5 mg 내지 약 10 mg, 예를 들어, 5 mg이다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 10 mg, 예를 들어, 2.5 mg이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 5 mg이다.
- [0036] 일부 구현예에서, 방법은 4 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 5 mg 옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 4 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 5 mg (R)-옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 4 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 2.5 mg (R)-옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 6 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 5 mg 옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 6 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 5 mg (R)-옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 6 mg 레복세틴 하이드로클로라이드 및 2.5 mg (R)-옥시부티닌 클로라이드를 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] **약제학적 조성물**
- [0038] 또한 본원에는 활성 성분으로서 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 MRA를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. MRA 및 레복세틴은 단일 조성물 또는 별도의 조성물일 수 있다.
- [0039] 예시적인 무스카린 수용체 길항제(MRA)는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스프, 및 옥시부티닌, 또는 M2 수용체에 대한 활성을 갖는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 예시적인 항무스카린제는 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 및 트리헥실페니딜, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0040] 일부 구현예에서, 무스카린 수용체 길항제는 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 본원에 사용된 바와 같이, (R)-옥시부티닌은 옥시부티닌의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 (R)-옥시부티닌 입체이성질체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 무스카린 수용체 길항제는 페소테로딘이다.
- [0041] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 본원에 사용된 바와 같이, (S,S)-레복세틴은 레복세틴의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 (S,S)-레복세틴 입체이성질체를 지칭한다.
- [0042] 약제학적 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 투여와 호환가능한 식염수, 용매, 분산 매질, 희석제, 충전제, 코팅제, 향균제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.
- [0043] 본 발명에서 사용하기 위한 활성 약제학적 성분(API)은 약제학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 구현예에서, (R)-옥시부티닌은 (R)-옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 하이드로클로라이드이다.
- [0044] 옥시부티닌은 화학명 4-(디에틸아미노)-2-부티닐페닐사이클로헥실글리콜레이트 또는 4-(디에틸아미노)부트-2-이닐 2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세테이트의 약제학적 물질에 대한 일반명, 및 그의 약제학적으로 허용되

는 염이다. 다양한 구현예에서, 옥시부티닌은 R- 및 S- 거울상이성질체의 라세믹 혼합물, 또는 분리된 거울상이성질체, 예를 들어, R-거울상이성질체일 수 있다. 다양한 구현예에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드 또는 (R)-옥시부티닌 클로라이드일 수 있다.

[0045] 약제학적 조성물은 전형적으로 의도된 투여 경로와 호환가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 전신 경구 또는 경피 투여를 포함한다.

[0046] 적합한 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; 및 Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY) 시리즈의 책을 참조한다. 예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물(들)은 부형제와 함께 혼합될 수 있고 알약, 정제, 트로키, 또는 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은 단위 투여 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은 고체 투여 형태, 예를 들어, 정제 또는 캡슐일 수 있다.

[0047] 약제학적으로 호환가능한 결합제, 및/또는 애쥬번트(adjuvant) 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분, 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테(Sterotes); 활주제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미제.

[0048] 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 전신 투여는 또한 경피 수단에 의해, 예를 들어, 패치, 겔, 또는 로션을 사용하여 피부에 적용될 수 있다. 경피 투여의 경우, 상피 장벽의 투과에 적절한 침투제가 제형에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 알려진 바와 같은 연고, 고약(salve), 겔, 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 겔 및/또는 로션은 개별 사제로 제공되거나, 매일 적용되는 계량된 용량의 펌프를 통해 제공될 수 있으며; 예를 들어, Cohn 등, Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90을 참조한다.

[0049] 일 구현예에서, 치료적 화합물은 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하여, 제어 방출 제제와 같이 신체에서 신속 제거로부터 치료적 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체호환가능한 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술을 사용하여 제조되거나, 예를 들어, Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc로부터 상업적으로 취득될 수 있다. 리포솜 현탁액은 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0050] 약제학적 조성물은 본원에 기재된 방법에서 투여 또는 사용을 위한 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0051] 실시예

[0052] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에 추가로 기재되어 있다.

[0053] 실시예 1. 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 교차, 1-주 시험

[0054] **방법:** OSA 대상체에서 수면 전에 경구로 투여된 4 mg 레복세틴 + 5 mg 옥시부티닌(reb-oxy)과 위약을 비교하는 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 교차 시험을 수행하였다. 이전에 중등도 내지 중증 OSA 진단을 받은 환자에 대해 7일 밤 위약 및 7일 밤 reb-oxy 후 AHI 및 수면 특성을 비교하기 위해 기준선 실험실 내 수면다원검사(PSG)를 수행하였다. 정신운동 경계 검사(PVT) 및 졸음 및 삶의 질에 대한 질문지를 또한 치료 7일 후 시행하였다. 4% 이상의 산소 불포화도(ODI)의 빈도를 평가하기 위해 전체 재택 기간 동안 가정용 산소측정기를 제공하였다. 특이적 OSA 병리생리학 특성에 대한 Reb-oxy 효과를 또한 분석하였다.

[0055] 연구 설계는 다음과 같았다: 최대 28일까지 스크리닝 및 기준선 PSG를 수행한 후, 7일 무작위 재택 연구 치료를 수행한 다음, 실험실 내 PSG를 밤새 수행한 후, 7일 세척(필요한 경우 일정을 위해 최대 10일까지)을 수행한 다음, 다른 치료 아암(arm)에 대해 7일 교차 실험을 수행하고, 마지막으로 실험실 내 PSG를 밤새 수행한다.

[0056] 2개의 맹검 캡슐을 연구 치료의 밤에 각각 섭취하였다. 연구 치료의 밤에, 1개의 레복세틴 캡슐 및 1개의 옥시

부티닌 캡슐, 또는 상응하는 위약을 참가자의 취침 시간에 섭취하였다(QHS).

연구 치료제명:	레복세틴 하이드로클로라이드	옥시부티닌 클로라이드
투여량 제형:	캡슐	캡슐
투여량 수준:	4 mg	5 mg
투여 경로:	경구	경구
투약 지침:	적어도 20 mL 물과 함께 1개 캡슐 QHS	적어도 20 mL 물과 함께 1개 캡슐 QHS

[0057]

[0058]

결과: 57[51-61]세 및 체질량 지수 30[26-36] kg/m² (중양값[사분위 범위])의 16 명의 대상체가 연구를 완료하였다. AHI는 기준선에서 49[35-57] 이벤트/시간에서 reb-oxy에서 18[13-21] 이벤트/시간(59% 중양값 감소) 및 위약에서 39[29-48] 이벤트/시간(6% 중양값 감소)으로 떨어졌다(p<0.001). reb-oxy에서 대상체의 81%는 AHI가 위약에서 13%와 비교하여 50% 초과까지 감소하였다. 대상체의 37%는 위약에서 6%와 비교하여 15/시간 미만의 AHI를 나타내었다. PVT는 기준선에서 250[239-312] msec에서 reb-oxy에서 223[172-244] 대 위약에서 264[217-284]로 감소하였다(p<0.001). 주관적인 삶의 질 및 졸음은 치료 그룹 간에 차이가 없었다. 재택 ODI 및 실험실 내 ODI는 둘 다 reb-oxy 대 위약에서 개선되었다(각각 p<0.001 및 p=0.021). 병리생리학 특성의 분석은 reb-oxy가 위약과 비교하여 근육 보상을 증가시키고 각성 역치를 감소시켰음을 보여주었다(각각 p= 0.012 및 p=0.01).

[0059]

도 2는 위약 후 및 reb-oxy 치료 후 개별 대상체의 총 AHI를 보여준다. 도 3은 위약과 비교하여 reb-oxy에 대한 기준선으로부터 AHI 감소의 개선을 보여준다. 연구 중에 저산소 부담(HB)을 또한 측정하고 계산하였다. 저산소 부담은 A. Azarbarzin 등, The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study, *Eur Heart J.*, 2019 Apr 7; 40(14): 1149-1157에 기재된 바와 같이 측정하고 계산하였다. 도 4는 위약 후 및 reb-oxy 치료 후 개별 대상체의 저산소 부담을 보여준다. 도 5는 위약과 비교하여 reb-oxy에 대한 기준선으로부터 HB 감소의 개선을 보여준다.

[0060]

결론: 취침 시간 전에 레복세틴 + 옥시부티닌의 투여는 1주 요법 동안 OSA 중증도를 크게 감소시켰고 객관적 경계를 증가시켰다.

[0061]

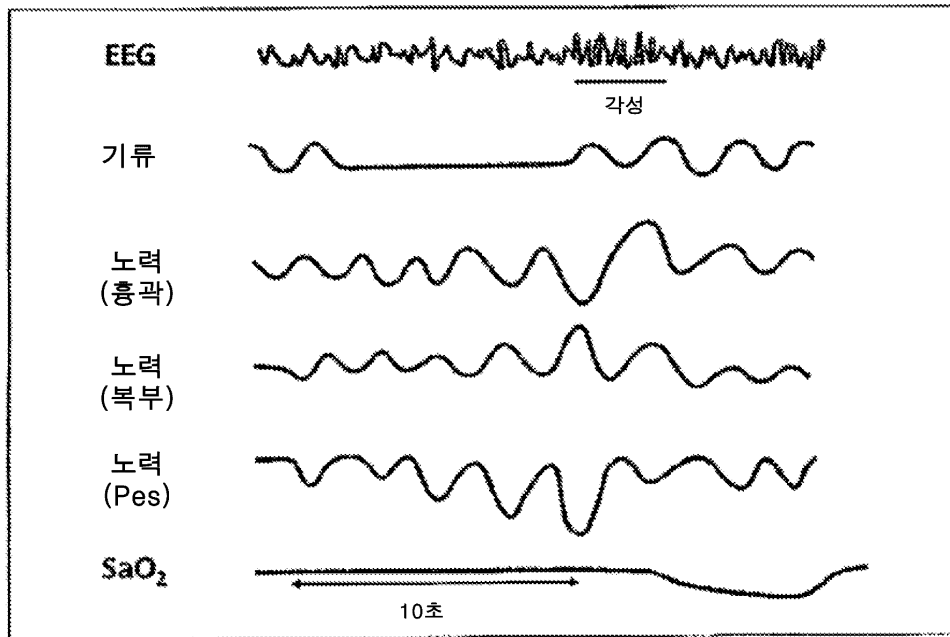
다른 구현예

[0062]

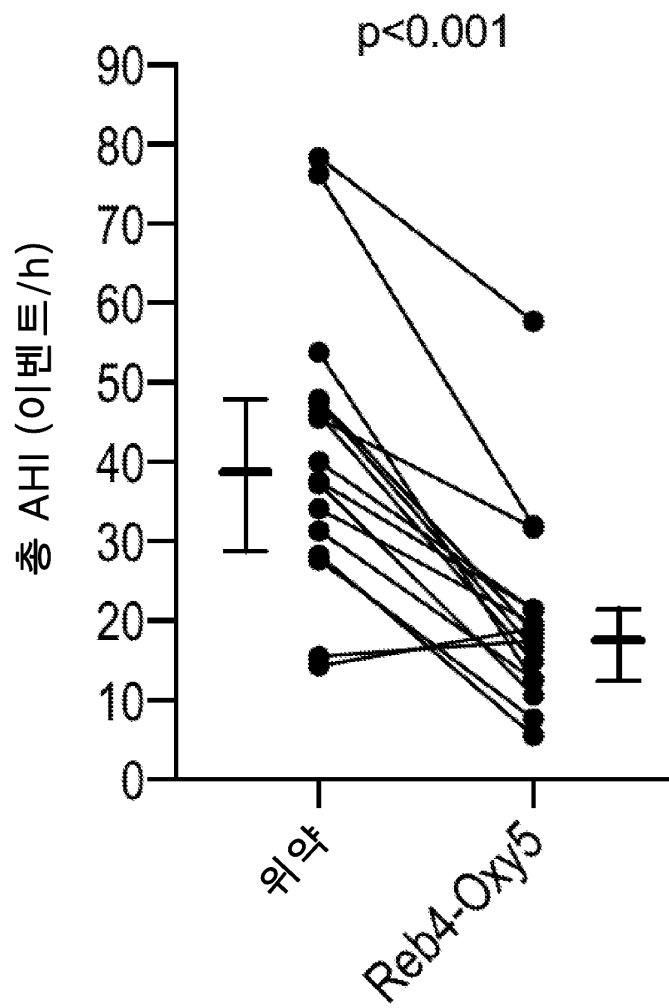
본 발명은 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의된 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이며 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범위 내에 있다.

도면

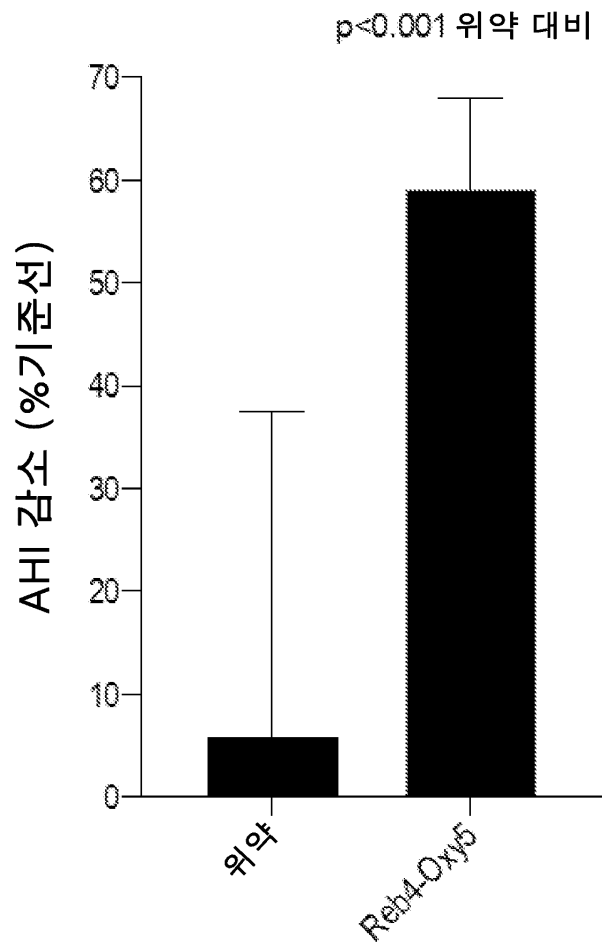
도면1



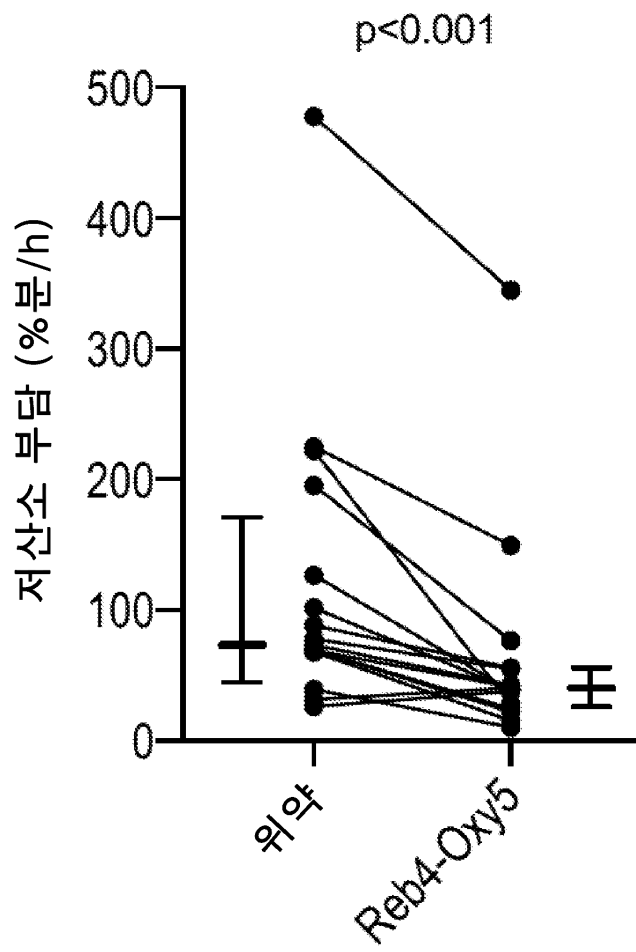
도면2



도면3



도면4



도면5

