



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107007602 A

(43)申请公布日 2017. 08. 04

(21)申请号 201610821591.8

(22)申请日 2012.01.27

(30)优先权数据

61/437,272 2011.01.28 US

(62)分案原申请数据

201280006552.2 2012.01.27

(71)申请人 辉达斯医学研究所

地址 美国新泽西州

(72)发明人 樊建强

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

代理人 赵昊 顾云峰

(51)Int.Cl.

A61K 31/4425(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

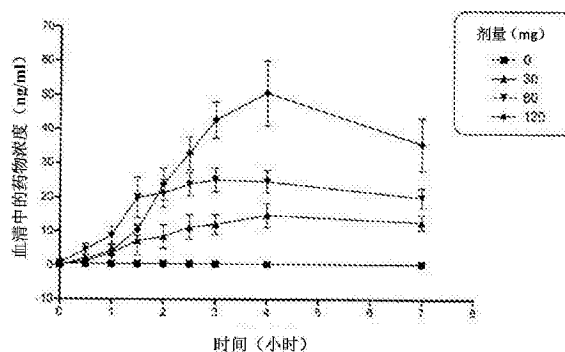
权利要求书1页 说明书12页 附图6页

(54)发明名称

治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的方法

(57)摘要

本发明涉及治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、减轻OSA负面症状、减少打鼾,或改善主体的生活质量的方法,所述方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。本申请还提供了相关的药物,以及制备所述药物的方法。



1. 治疗所需主体阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 的方法, 所述方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述主体的呼吸暂停、呼吸不足、打鼾, 或低氧饱和度事件得以减轻。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述主体的睡眠质量或白天的生活质量得到提高。

4. 根据权利要求1所述的方法, 其中选择有效量的药物组合物, 从而使得吡啶斯的明在所述主体中的目标血药浓度在2-150ng/ml的范围内, 并维持至少一小时。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述目标血药浓度在3-60ng/ml的范围内。

6. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述目标血药浓度在3-45ng/ml的范围内。

7. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述目标血药浓度在3-30ng/ml的范围内。

8. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述目标血药浓度在3-15ng/ml的范围内。

9. 根据权利要求4所述的方法, 其中使所述目标血药浓度维持至少三小时。

10. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述药物组合物包含30-360mg吡啶斯的明。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中在睡觉前两小时内向所述主体给予所述药物组合物。

12. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述药物组合物以单剂量给予所述主体。

13. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述药物组合物还包含药学可接受的载体或稀释剂。

14. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述药物组合物以口服制剂给予所述主体。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中向所述主体给予所述药物组合物以供胃肠吸收。

## 治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请为申请号为201280006552.2、申请日为2012年01月27日的中国申请的分案申请,母案要求2011年1月28日提交的美国临时申请号61/437,272的优先权,其公开的内容在此整体参考并入,用于各种目的。

### 技术领域

[0003] 本发明主要涉及用于治疗所需主体阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)或其他相关症状的方法、相关的药物、药物组合物,以及用于制备这些药物的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种严重的可能危及生命的非常普遍的慢性疾病。由于OSA在心血管疾病发生中所起的作用、对生活质量的负面影响,并且还是交通事故的原因,OSA是一个重要但仍未解决的公共卫生护理问题。由于呼吸道的反复萎陷,气流停止(即呼吸暂停)或减少(即,呼吸不足)反复发作的直接结果便体现为OSA的病症、症状和后果。睡眠过程中空气流通的减少会导致低氧血症的反复发作、动脉CO<sub>2</sub>增加,以及动脉O<sub>2</sub>减少。已清楚地确定了OSA与其他疾病间的相关性,OSA患者常伴有心血管疾病(例如,全身性高血压、肺动脉高血压、心律不齐,以及心脏衰竭)、神经精神性疾病(例如,白天过度嗜睡引起的认知功能障碍、由于打鼾引起的生活质量降低、由于觉醒引起的不连贯睡眠,以及抑郁)、代谢性疾病(例如,肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗)。OSA影响至少2%至4%的成年人,并日益为公众认识。最近的一个报告估计,OSA影响约5%的成年人,但是由于最近的肥胖趋势,OSA的患病率可能会增加。

[0006] 连续气道正压通气(CPAP)是目前治疗OSA的一线护理标准。通过提供风扇产生的气流,CPAP通过创造“充气夹板”来保持呼吸道通畅。对于大多数患者,CPAP显著降低或消除呼吸暂停和呼吸不足的发作。然而,CPAP的有效性直接取决于患者对机器和面罩的使用。一年后,只有其中一半的人接受CPAP并仍然使用它,其中甚至更少的人使用它达到规定的程度。外科手术治疗也被用于治疗OSA,并且外科手术技术包括第I阶段的外科手术(例如,鼻腔手术、悬雍垂腭咽成形术,和舌手术基础)和第II阶段手术(例如,上下颌提高)。外科手术的目的在于提供特定定位点的处理,以增加气道的大小和减少气道阻力,从而降低呼吸做功。成功的特定定位点的气道重建往往取决于阻塞的位点,而这些位点对每个患者而言又是独特的,并且在不同的患者内并不一致。这些机械和外科手术治疗对于患者而言很不方便并且常常是侵入式的。

[0007] 已经尝试各种药物制剂用于治疗OSA,但没有一个被认为是足够有效的。Hedner Kraiczl最初声称用乙酰胆碱酯酶抑制剂(CEI)治疗打鼾、睡眠呼吸暂停和其他形式的睡眠呼吸障碍,这基于其对中度至重度OSA患者的临床研究,其中用水杨酸毒扁豆碱以12μg/min/kg的剂量对所述OSA患者进行7小时的连续静脉滴注,此外,他还提供了其他对于治疗特别有用的CEI的列表,其中包括吡啶斯的明(美国专利号6,034,117)。Hedner以0.12μg/min/kg毒扁豆碱或多奈哌齐的剂量向患者持续静脉滴注7小时,并得到了相似的结果,在公

开了从患者身上得到这些相似结果的研究报告后,Hedner披露,更近的未公布的数据并不完全支持最初所希望得到的发现,并总结CEI在OSA的治疗方面潜力仍有待阐明(Hedner等(2008年),Sleep Medicine Reviews 12:33-47)。

[0008] 因此,仍然需要一种方便,侵入性较小的和有效的OSA治疗,特别是一种很容易给予的强效治疗剂。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及吡啶斯的明在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)或其他相关症状中的用途,和包含PYD的药物组合物或药物,优选使用特定的剂型和给药量。

[0011] 本发明提供了治疗所需主体阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的方法。该方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。治疗后,可以减轻所述主体的呼吸暂停、呼吸不足、打鼾,或低氧饱和度事件,并且可以改善睡眠质量或白天的生活质量。

[0012] 本发明提供了减轻主体阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的负面症状的方法。该方法包括在睡觉前向主体给予有效量的包含吡啶斯的明药物组合物。负面症状可以是呼吸暂停、呼吸不足,打鼾、低氧饱和度、频繁觉醒、睡眠质量差、白天嗜睡,或频繁失去记忆。

[0013] 本发明提供了减少患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的主体打鼾的方法。该方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。

[0014] 本发明提供了提高患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)主体的生活质量的方法。该方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。提高生活质量可以是提高睡眠质量、减少白天嗜睡,或增强记忆。

[0015] 根据本发明的方法中,可以选择有效量的药物组合物,从而使得吡啶斯的明在所述主体中的目标血药浓度在约2-150ng/ml、3-60ng/ml、3-45ng/ml、3-30ng/ml、或3-15ng/ml的范围内,并维持至少1、3、6,或7小时

[0016] 在这些方法中,药物组合物的有效量可以是约30-360mg,30-180mg,或30-120mg吡啶斯的明,优选为口服可吸收的剂型。所述组合物中吡啶斯的明的量可以是约30、60、90、120、180或360mg。

[0017] 可以在睡觉前约2小时、1小时、30分钟、15分钟或5分钟内向所述主体给予所述药物组合物。

[0018] 可以单剂量或多剂量向所述主体给予所述药物组合物。

[0019] 所述药物组合物可进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0020] 可以以口服制剂的形式向所述主体给予所述药物组合物,优选胃肠吸收的形式。

[0021] 可以以吡啶斯的明的控释剂型向所述主体给予所述药物组合物。

[0022] 根据本发明所述的方法还可以包括向主体提供机械处理。机械处理包括使用持续气道正压通气(CPAP)设备,下颌复位设备(MRA)或舌固定设备。

[0023] 根据本发明所述的方法还可以包括向主体给予有效量的深睡眠促进剂。深睡眠促进剂可以选自:抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、苯二氮卓类、环吡咯酮类和抗组胺药。

[0024] 所述主体可以是人,优选OSA患者。所述主体可遭受轻度,中度或重度OSA。所述主体可以是男性或女性。所述主体可以是肥胖或不肥胖。

[0025] 所述主体可能已患有心血管疾病。心血管疾病可以是全身性高血压、肺动脉高血

压,心律失常或心脏衰竭。

[0026] 所述主体可能已患有神经精神性疾病。神经精神性疾病可以是白天过度嗜睡引起的认知功能障碍,由于打鼾引起的生活质量降低、由于觉醒引起的不连贯睡眠,或抑郁。

[0027] 所述主体可能已患有代谢性疾病。代谢性疾病可以是肥胖,糖尿病或胰岛素抵抗。

[0028] 所述主体可能已患有充血性心脏衰竭,房颤,顽固性高血压,II型糖尿病,中风,夜间心律不齐和/或肺动脉高血压。所述主体可能已经评估需要进行减肥手术。

[0029] 对于本文所描述的所有方法,本文提供了包含有效量的吡啶斯的明的药物。

[0030] 所述药物可用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。所述药物可有助于减少呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,或低氧饱和度事件和/或改善睡眠质量或白天的生活质量。

[0031] 所述药物可用于减轻阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的负面症状。负面症状可以是呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,低氧饱和度低,频繁觉醒,睡眠质量差,白天嗜睡,频繁失去记忆中的任何一种或多种。

[0032] 所述药物可用于减少打鼾和提高生活质量。提高生活质量可包括提高睡眠质量,减少白天嗜睡,或增强记忆。

[0033] 可以选择有效量的药物组合物,从而使得吡啶斯的明在所述主体中的目标血药浓度在约2-150ng/ml、3-60ng/ml、3-45ng/ml、3-30ng/ml、或3-15ng/ml的范围内,并维持至少1、3、6或7小时。

[0034] 根据本发明所述的药物可包含约30-360mg,30-180mg,或30-120mg吡啶斯的明。药物的单剂型可包括大约30,60,90,120,180,或360mg吡啶斯的明。

[0035] 根据本发明所述的药物可进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0036] 本申请提供了制备可用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的药物的方法。该方法包括将吡啶斯的明与药学上可接受的载体或稀释剂混合。该药物可用于减少呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,或低氧饱和度事件,和/或提高睡眠质量或白天的生活质量。

[0037] 本发明提供了制备可用于减轻阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的负面症状的药物的方法。该方法包括将吡啶斯的明与药学上可接受的载体或稀释剂混合。负面症状选自呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,低氧饱和度,频繁觉醒,睡眠质量差,白天嗜睡,和频繁失去记忆。

[0038] 本发明提供了制备可用于减少打鼾的药物的方法。该方法包括将吡啶斯的明与药学上可接受的载体或稀释剂混合。

[0039] 本发明提供了制备可用于改善生活质量的药物的方法。该方法包括将吡啶斯的明与药学上可接受的载体或稀释剂混合。所述药物可用于改善睡眠质量,减少白天嗜睡,或增强记忆。

[0040] 根据本发明所述制备药物的方法中,所述药物可包含约30-360mg,30-180mg或30-120mg吡啶斯的明。吡啶斯的明的量可以是约30,60,90,120,180或360mg。

[0041] 附图简述

[0042] 图1显示了经吡啶斯的明治疗后OSA患者的血药浓度。

[0043] 图2A-C显示:(A)血药浓度,(B)呼吸暂停-呼吸不足指数(AHI),以及(C)经吡啶斯的明治疗后OSA患者的低饱和氧事件。

[0044] 图3A-B显示经吡啶斯的明治疗后,(A)0-2小时以及(B)2-7小时OSA患者的呼吸暂停-呼吸不足指数(AHI)。

[0045] 图4A-B显示经吡啶斯的明治疗后, (A) 0-2小时以及 (B) 2-7小时OSA患者的呼吸暂停指数。

[0046] 图5A-B显示经吡啶斯的明治疗后, (A) 0-2小时以及 (B) 2-7小时OSA患者的呼吸暂停/呼吸不足时间。

[0047] 图6A-B显示经吡啶斯的明治疗后, (A) 0-2小时以及 (B) 2-7小时OSA患者的低饱和氧事件。

[0048] 图7A-B显示经吡啶斯的明治疗后, (A) 0-2小时以及 (B) 2-7小时OSA患者的打鼾事件。

[0049] 图8A-F显示 (A) OSA患者的总睡眠时间和患者对回答以下问题时的自我评价: (B) “你的睡眠怎么样?” (1, 很轻; 5, 非常深), (C) “昨晚你的睡得好不好?” (1, 非常不好; 7, 很好); (D) “今天早晨你感觉头脑清醒吗?” (1, 昏昏欲睡; 6, 非常警觉); (E) “醒来后你觉得身体怎么样?” (1, 非常累; 5, 非常有活力); 和 (F) 你对昨晚睡眠满意吗?“ (1, 非常不满意; 6, 非常满意)。

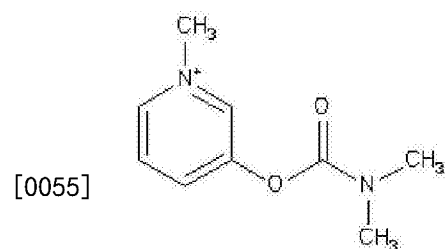
[0050] 图9显示了经吡啶斯的明治疗后OSA患者的多导睡眠图 (PSG) 分数。

[0051] 图10显示了经吡啶斯的明治疗后OSA患者多导睡眠图 (PSG) 分数的减少。

[0052] 发明详述

[0053] 本发明基于这样的发现, 即吡啶斯的明 (PYD), 乙酰胆碱酯酶抑制剂, 在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是有效的。具体而言, PYD能有效地减少呼吸暂停, 呼吸不足, 打鼾和低氧饱和度事件, 并提高OSA患者的睡眠的质量和白天的生活质量。

[0054] PYD是拟副交感神经和可逆的胆碱酯酶抑制剂。PYD在突触间隙抑制乙酰胆碱酯酶, 从而减慢乙酰胆碱的水解, 乙酰胆碱是存在于周围神经系统 (PNS) 和中枢神经系统 (CNS) 的神经递质。在周围神经系统中时, 当乙酰胆碱与骨骼肌纤维的乙酰胆碱受体结合时, 可打开肌细胞膜中的配体门控钠离子通道。从而钠离子进入肌肉细胞中, 并启动一系列的步骤, 最后产生肌肉收缩。PYD是不穿越血-脑屏障的胆碱酯酶季氨基甲酸酯类抑制剂。临床上, 溴化PYD被用于治疗患有重症肌无力者的肌无力, 并对抗毒箭类 (curariform) 药物的毒性作用。PYD的化学结构式如式 (I) 所示。



式 I

[0056] 本文使用的术语“吡啶斯的明”是指式I的化合物, 及其任意其他化学活性形式, 以及这些化合物药学上可接受的盐。

[0057] 本文使用的术语“阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA)”是指白天嗜睡, 大声打鼾, 目睹呼吸中断, 或因喘息或气哽引起的觉醒的发生频次为, 在每小时睡眠中至少有5次阻塞性呼吸事件 (呼吸暂停、呼吸不足或呼吸努力相关的觉醒)。

[0058] 本文使用的术语“呼吸暂停”是指外呼吸暂停。呼吸暂停会引起主体上气道气流停止。

[0059] 本文使用的术语“呼吸不足”是指呼吸过浅或呼吸速率异常低。呼吸不足会引起主体上呼吸道气流减少。

[0060] 本文所用的术语“打鼾”，是指在睡眠中的呼吸伴有粗哑的噪声，这是由呼吸道结构振动引起。

[0061] 本文使用的术语“低氧 (O<sub>2</sub>) 饱和度”是指动脉O<sub>2</sub>饱和度连续下降超过4%，并被表示为动脉每小时低动脉O<sub>2</sub>饱和量。

[0062] 本文使用的术语“睡眠”是指天然的静止状态，其中眼睛是闭着的，意识完全或部分消失，并且身体动作或对外界刺激的反应降低，或者，在临床研究中，从灯关闭，到自然唤醒或灯打开（以较早者为准）之间的一段时间。

[0063] 本文使用的术语“睡眠质量”是指睡眠优良程度，这是由多种因素决定，包括总的睡眠时间和睡眠感受。

[0064] 本文使用的术语“白天的生活质量”是指白天生活的优良程度，这是由许多因素，包括白天的能量水平，浓度水平和嗜睡度，以及认知功能障碍（例如，记忆力减退）的恢复。

[0065] 本文使用的术语“生活质量”包括睡眠质量和白天的生活质量。

[0066] 本文使用的术语“阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 的负面症状”是指OSA症状对健康或生活造成不利的影响。OSA负面症状的例子包括呼吸暂停，呼吸不足，打鼾，低氧饱和度，频繁觉醒，睡眠质量差，白天嗜睡，和频繁失去记忆。

[0067] 本文使用的术语“肥胖”或“过胖”是指多余体脂积累达到了可能对健康有不良影响、导致寿命减少和/或健康问题愈加突出的程度。身体质量指数 (BMI) 大于30kg/m<sup>2</sup>通常被认为是肥胖。

[0068] 本文所用术语“主体”是指哺乳动物，优选人，更优选的OSA患者，最好是一个高风险的OSA患者。这个主体可能是男性或是女性。

[0069] 主体可能已患有心血管疾病，神经精神性疾病或代谢性疾病。心血管疾病可以是全身性高血压、肺动脉高血压、心律不齐或心脏衰竭。神经精神性疾病可以是白天过度嗜睡引起的认知功能障碍、打鼾引起的生活质量降低、由于觉醒引起的不连贯睡眠，或抑郁。代谢性疾病可以是肥胖、糖尿病或胰岛素抵抗。

[0070] 高风险的OSA患者包括肥胖人群，患有充血性心脏衰竭、房颤、顽固性高血压、II型糖尿病、中风、夜间心律失常和/或肺动脉高血压的人、高风险驾驶人群（例如，商业卡车和出租车司机），以及经评估需要进行减肥手术的人。

[0071] 当用于可测量的数值，例如，数量、百分比等时，本文使用的术语“约”是指包括从具体的值变化±20%或±10%，更优选为±5%，更优选为±1%，且还更优选为±0.1%，这样的变化是合适的。

[0072] OSA诊断可以与病史和体格检查和客观测试一起进行，客观测试中涉及实验室多导睡眠图 (PSG) 或便携式显示器 (PM)。PSG通常能用于诊断提示睡眠相关的呼吸障碍。OSA评估时使用的PSG需要记录生理信号，这包括脑电图 (EEG)，眼电图 (EOG)，下巴肌电图 (EMG)，气流，血氧饱和度，呼吸运作，心电图 (ECG) 和心脏速率。其他参数可能包括身体姿势和腿部肌电图推导。胫前EMG可用于协助检测运动觉醒，并还可能有益于评估周期性肢体运动，周

期性肢体运动在患有睡眠相关呼吸障碍的许多患者中也存在。当作为对具有较高风险患上中度至重度OSA的主体进行全面睡眠评估的一部分时,PM可用于诊断OSA。PM可以至少纪录气流,呼吸运作和血氧。PM中推荐使用生物传感器,因其可用于在实验室PSG中监测这些参数。这可以包括用于检测呼吸暂停的口鼻热传感器,用于测量呼吸不足、血氧饱和度的鼻腔压力传感器,以及,在理想情况下,用于检测呼吸运作的呼吸感应性容积描记仪,其可以是标定的或未标定的。可以根据用于睡眠和相关事件打分的AASM手册确定参数,设置,过滤器,技术规范,睡眠阶段的得分和事件得分。

[0073] 阻塞性事件包括呼吸暂停,呼吸不足和呼吸事件相关的觉醒(RERA)。RERA是指,从技术上而言不符合呼吸暂停或呼吸不足的定义,但却搅扰了睡眠的觉醒。阻塞性事件的频率被报道为呼吸暂停-呼吸不足指数(AHI),这是每小时内呼吸暂停或呼吸不足事件的数量,或呼吸干扰指数(RDI),这是每小时RERA的次数。当PSG的阻塞事件大于每小时15次即可诊断为OSA,或患者报告以下至少一项在每小时发生大于5时:清醒时发生无意识睡眠;白天嗜睡;不能恢复精神的睡眠;疲劳;失眠;醒来时屏气发作、喘息,或气哽;或床伴描述大声打鼾、呼吸中断,或在患者的睡眠中两者都有。OSA的严重程度被定义为轻度,即AHI在5和15之间,中度为AHI在15和30之间,以及AHI大于30时为重度。

[0074] 本发明提供了各种方法,包括治疗所需主体OSA的方法,减轻患有OSA主体负面症状的方法,减少患有OSA主体打鼾的方法,提高患有OSA主体的生活质量的方法。这些方法包括在睡觉前将有效量的包含吡啶斯的明的药物组合物给予主体。其中,主体的OSA,呼吸暂停,呼吸不足,打鼾得到治疗,或低氧饱和度事件可能得以减少,以及睡眠质量或白天的生活质量得以改善。

[0075] “有效量”是指为达到既定目标(例如,治疗OSA,减轻OSA负面症状,减少打鼾,以及改善生活质量)所需的吡啶斯的明或包含吡啶斯的明的药物组合物的量。有效量取决于既定目标(治疗,减轻,减少或改善)、主体的身体特性、OSA的严重程度、相关或不相关的医疗状态的存在、该组合物的性质、将药物给予主体的装置以及给药途径。对于已知主体的具体的剂量通常可由医生判断。

[0076] 可以选择如本发明所述的药物组合物的有效量,从而使得吡啶斯的明在所述主体中的目标血药浓度在约2-150ng/ml,优选为约3-60ng/ml,3-45ng/ml,3-30ng/ml,或3-15ng/ml的范围内,并维持至少1小时,优选3小时,更优选为6个小时,最优选7小时。

[0077] 药物组合物可包含约30-360mg,优选30-180mg,更优选为约30-120mg吡啶斯的明。例如,药物组合物可以包含约30mg,60mg,90mg,120mg,180mg或360mg。其可进一步包括药学上可接受的载体,稀释剂和/或赋形剂。合适的载体,稀释剂和赋形剂在本领域中是已知的。

[0078] PYD的消除半衰期很短,约为1.78小时。为了维持OSA的最大治疗效果,在睡眠期间将血药浓度持续保持在适当的范围内是可取的。这可能需要通过药物组合物来实现,吡啶斯的明从该药物组合物中以控释的方式在一段时间内释放。例如,可制备这样的制剂,其包括控释剂型的芯,所述芯由一层速释剂型包裹。速释剂型可以快速提供目标血药浓度,而控释剂型可以在一段时间内(例如,至少为1,2,3,6和7小时)维持目标血药浓度,优选至少3-4小时,更优选为6-7小时。可根据此前已有描述的方法开发PYD的控释剂型。PYD控释剂型可包含约30-360mg(例如,约30,60,90,120,180和360mg)PYD。

[0079] 可以在睡觉前将药物组合物给予主体,例如,在睡觉前约2小时,1小时,30分钟,15



分钟或5分钟之内。可以以单剂量或多剂量给予,优选单剂量。

[0080] 可以配制药组合物,例如,用于口服,舌下,鼻内,眼内,经直肠,经皮,粘膜,局部或肠胃外给予。肠胃外给予包括皮内,皮下,肌肉内(i.m.),静脉内(i.v.),腹腔内(i.p.),动脉内,髓内,心内,关节(关节)内,滑液内(关节液区),颅内,椎管内,以及鞘内(脊髓液)。可以使用任何适于肠胃外注射或输注的设备。根据本发明,药物组合物优选以口服剂型给予,优选胃肠吸收。

[0081] 根据本发明的方法还可以包括向主体提供机械处理。机械处理优选治疗或改善OSA,并可能包括使用持续气道正压通气(CPAP)设备,下颌复位设备(MRA)或舌固定设备。

[0082] 目前,对于OSA患者而言,CPAP是标准护理。为了充分利用CPAP,压力调整对于每个患者都是很重要的,而严重的病人通常承担较高的工作压力。PYD可与CPAP联合用于减小压力。同时使用PYD与CPAP时,患者可能会获得更好的治疗效果。

[0083] 定制口腔矫治器可以通过扩大上气道和/或通过降低上气道塌陷(例如,改善上呼吸道肌肉张力),改善睡眠期间上气道通畅。下颌复位设备(MRA)覆盖上下牙齿,并使下颌骨保持在相对于静止时的优势位置。舌固定设备(TRD)仅使舌头保持在静止位置前的位置,而并不会复位下颌骨。PYD治疗与这些口腔矫治器的组合,可以实现更好的治疗效果。

[0084] PYD可以与其他一种或多种活性剂一起给予主体。优选地,所述其他活性剂不会降低或消除PYD的有效性。例如,可以进一步用有效量的深睡眠促进剂的治疗主体。深睡眠促进剂的例子包括抗抑郁药,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,苯二氮卓类,环吡咯酮类和抗组胺药。PYD组合物和深睡眠促进剂组合物可以同时或依次给予主体。

[0085] 在某些实施例中,提供了包括有效量吡啶斯的明的药物。它们可用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA),包括减少呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,或低氧饱和度事件,并改善睡眠质量或白天的生活质量;可用于减轻阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的负面症状,这些负面症状选自呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,低氧饱和度,频繁觉醒,睡眠质量差,白天嗜睡,以及频繁失去记忆;可用于减少打鼾,改善生活质量,包括提高睡眠质量,减少白天嗜睡,或增强记忆。

[0086] 可以选择有效量的药物,从而使得吡啶斯的明在所述主体中的目标血药浓度在约2-150ng/ml、3-60ng/ml、3-45ng/ml、3-30ng/ml、或3-15ng/ml的范围内,并维持至少1、3、6,或7小时。药物可以进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0087] 药物可以包括30-360mg,30-180mg,或30-120mg,例如,约30,60,90,120,180,或360mg吡啶斯的明。药物可以进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0088] 在其它一些实施例中,提供了制备根据本发明所述药物的方法。制备方法包括将吡啶斯的明与药学上可接受的载体或稀释剂混合。

[0089] 实施例1测定OSA患者的PYD有效血药浓度

[0090] 在12名患有中度至重度OSA的患者中进行随机,双盲,安慰剂对照,PYD交叉研究。PYD的制备是通过研磨溴化吡啶斯的明丸,其由中国上海三维制药有限公司(Sunve Pharmaceutical Co.,LTD.,Shanghai,China)制造,并重制成硬壳胶囊。在每晚患者睡觉前,将溴化PYD以30mg,60mg,120mg或安慰剂以口服给予患者,连续四晚。在给予后5min内熄灯。在给予后的0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,4和7小时取血,并通过将血液样本进行适当预处理后,用LC-MS法测定血药浓度。通过PSG或PM整晚监测患者。

[0091] 图1显示了患者的血药浓度。血药峰浓度出现在3-4小时。当血药浓度为2-

150ng/ml时,特别是3-60ng/ml时,患者对药物有积极反应。积极反应包括AHI和呼吸暂停指数(AI,每小时内呼吸暂停事件的数)降低,总的呼吸暂停/呼吸不足的时间减少,打鼾减少,最低血氧饱和度增加。

[0092] 图2显示了一个患者的数据,该患者通过PSG监测了整整四晚。结果发现该患者的血药浓度为约3-45ng/ml。

[0093] 虽然AHI和低O<sub>2</sub>饱和事件在熄灯后0-2小时内并没有发生较大改变,但却在2-7小时内发生较大改善。与安慰剂相比,在三个治疗晚上获得的AHI减少了11-23%,低血氧饱和度减少了10-18%。

[0094] 虽然以最高剂量治疗的患者出现胃部不适和轻度肌肉痉挛,在整个研究过程中并没有发生严重不良反应。

[0095] 这些结果表明PYD能有效治疗OSA患者和减少AHI和低血氧饱和度事件,例如,当血清PYD浓度达到2-150ng/ml时。

[0096] 实施例2评价PYD对患有OSA患者的疗效和安全性

[0097] 在6名经诊断患有OSA的患者中进行双盲,随机,交叉,安慰剂对照研究。该研究包括了为期一天的适应时间,随后为为期2天的双盲治疗期,其中患者在睡觉前被给予90mg溴化PYD硬壳胶囊或匹配的安慰剂,以及睡觉前的小吃。所有患者均需以保持仰卧的姿势一整晚,这是因为当患者仰卧时OSA是最严重的。以这样的方式,在判定药物的治疗效果时,预期结果会较为保守。在给予药物后5min内熄灯。通过PSG监测患者。监测,记录,并为呼吸暂停,呼吸不足,打鼾,血氧饱和度打分。每天睡眠后进行睡眠问卷调查,以评价对睡眠的满意度,以及在晚上进行问卷调查以评价白天的生活质量。同样还监测和评价药物的安全性。

[0098] 六名患有轻度至中度OSA的男性患者参与了本研究(表1)。与服用安慰剂的夜晚相比,在0-2小时之间,治疗组在夜间的AHI,AI,呼吸暂停/呼吸不足时间,低氧饱和度事件,和打鼾数的降低并无统计学差异(即,p值>0.05),但在熄灯2-7小时后,显示出显著的统计学差异。在患者0-2小时观察到这些测量的减少的差异较大,这可能是由于在此期间每个患者的吸收和生物利用度的差异所致,这表明2-7小时之间数据的相应减少是依赖于药物的,因为在2-7小时,血药浓度在所有患者中都预期达到有效水平。

[0099] 表1. 参与研究的患者的特征

[0100]

| 患者编号 | 年龄<br>(岁) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 颈围<br>(cm) | AHI<br>(事件/小时) | AI<br>(事件/小时) | 低氧饱和度<br>(%) |
|------|-----------|-----------------------------|------------|----------------|---------------|--------------|
| 1    | 57        | 26.8                        | 38         | 26.2           | 21.8          | 75           |
| 2    | 44        | 29.0                        | 40         | 15.7           | 4.6           | 87           |
| 3    | 52        | 26.4                        | 37         | 19.3           | 14.2          | 75           |
| 4    | 38        | 28.2                        | 37         | 16.7           | 12.0          | 86           |
| 5    | 43        | 26.9                        | 39         | 15.0           | 6.3           | 80           |
| 6    | 55        | 32.5                        | 44         | 22.5           | 3.6           | 83           |
| 平均   | 48.2      | 28.3                        | 39.2       | 19.2           | 10.4          | 81           |

[0101] 在治疗的夜晚,在2-7小时间,AHI,AI,呼吸暂停/呼吸不足时间,以及打鼾数平均减少了28.0% (p值=0.0003),37.3 (0.0314),36.4 (0.0133)和18.8 (0.0041) (表2)。在相同时间段内,呼吸不足指数(HI,每小时的事件数)和低氧饱和度事件分别减少了10.3和12.5%。因为呼吸暂停基本减轻后可能会增加呼吸不足,因此对HI的有效性减少是意料之中的。患者对该药物的耐受性良好:无严重不良反应报告,尽管其中一名患者出现轻微的胃部不适。这些结果表明,90mg单剂量的溴化PYD能有效治疗OSA患者。

[0102] 表2.药物对被诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停患者的主体效果的概要

[0103]

| 睡觉后的时间            | 0-2 小时 |      |           | 2-7 小时 |      |          |
|-------------------|--------|------|-----------|--------|------|----------|
|                   | 安慰剂    | 药物   | 减少 (%)    | 安慰剂    | 药物   | 减少 (%)   |
| 呼吸暂停/呼吸不足指数 (AHI) | 34.1   | 29.6 | 13.1 ***  | 28.4   | 20.4 | 28.0 *   |
| 呼吸暂停指数(AI)        | 23.1   | 16.9 | 26.7 ***  | 18.7   | 11.7 | 37.3 **  |
| 呼吸不足指数(HI)        | 10.2   | 12.0 | -17.7 *** | 9.7    | 8.7  | 10.3 *** |
| 呼吸暂停/呼吸不足时间 (%)   | 23.8   | 18.7 | 21.5 ***  | 22.8   | 14.5 | 36.4 **  |
| 低氧饱和度 (事件/小时)     | 37.6   | 35.1 | 6.6 ***   | 28.5   | 24.9 | 12.5 *** |
| 打鼾分数 (事件/小时)      | 546    | 528  | 3.3 ***   | 597    | 485  | 18.8 *   |

[0104] \*,P值<0.01;\*\* ,0.01<P值<0.05;\*\*\*,P值>0.05

[0105] 详细结果讨论如下:

[0106] 1) AHI

[0107] 在0-2小时的睡眠期间内,AHI的减少无统计学意义(图3)。在2-7小时的睡眠期间内,所有患者的AHI减少了13.9%至61.6% (平均28.0%)。与重度患者相比,中度患者出现减少的幅度更大。

[0108] 2) AI

[0109] 在0-2小时的睡眠期间内,AI的减少无统计学意义(图4)。在2-7小时的睡眠期间内,5名患者的AI减少了24.7%至68.8% (平均37.3%,共6名患者)。一名患者没有出现减少,其AI为2.1。

[0110] 3) 总呼吸暂停/呼吸不足时间

[0111] 总呼吸暂停/呼吸不足时间以呼吸暂停或呼吸不足发生占总的睡眠时间的百分比来表示。在0-2小时的睡眠期间内,总呼吸暂停/呼吸不足时间的减少无统计学意义(图5)。在2-7小时的睡眠期间内,所有患者的总呼吸暂停/呼吸不足时间减少了11.3%至66.2% (平均36.4%)。

[0112] 4) 低O<sub>2</sub>饱和度

[0113] 低O<sub>2</sub>饱和度表示为每小时低O<sub>2</sub>饱和度事件的数量。低O<sub>2</sub>饱和度事件的特点是动脉O<sub>2</sub>饱和度持续下降超过4%。在0-2小时的睡眠期间内,低O<sub>2</sub>饱和度的减少无统计学意义(图6)。在2-7小时的睡眠期间内,4名患者的低O<sub>2</sub>饱和度减少了24.2%至39.4%。1名患者没有出现减少,其低O<sub>2</sub>饱和度事件数增加。

[0114] 5) 打鼾

[0115] 打鼾以每小时打鼾数计算。在0-2小时的睡眠期间内(图7),打鼾的减少无统计学意义。在2-7小时的睡眠期间内,所有患者打鼾减少了3.7%至36.9%(平均18.8%)。与安慰剂夜晚相比,治疗夜晚的打鼾更安静,说明该药减少了打鼾的噪音。即使对于减少了3.7%的患者,治疗夜晚的打鼾变得短而音调高,因此尽管打鼾数没有太大变化,但是打鼾时间得以减少。

[0116] 6) 睡眠质量

[0117] 在睡醒后,每个患者通过问卷调查对睡眠质量进行自我评价。将安慰剂夜晚和治疗夜晚的自我评价分数进行比较(图8)。3名患者在治疗夜晚的总睡眠时间更长(平均33分钟)(直到自然醒的总睡眠时间);2名患者的睡眠时间基本上没有变化,推测这可能是由地较长的睡眠时间导致(超过8小时);以及1个患者睡眠时间变少,这是因为由于轻微的胃部不适他无法入睡。总之,患者报告他们的睡眠更好,头脑更加清醒,精力充沛,并且在治疗夜晚的睡眠更令人满意,这表明药物改善了患者的睡眠质量。

[0118] 7) 白天的生活质量

[0119] 在药物治疗夜晚后,患者报告精力更加充沛,在白天注意力更集中,而困意减少。这表明,药物治疗减少了白天嗜睡,使受损的认知功能(例如,记忆力减退)得到恢复,并提高了生活质量。

[0120] 实施例3测定PYD治疗OSA的最佳剂量范围。

[0121] 从实施例1所述临床研究所获得的结果显示,PYD的治疗效果并不总是与药物剂量增加相关。例如,与用120mg溴化PYD治疗的患者相比,用30-60mg溴化PYD治疗的1名患者的AHI更低,并且低O<sub>2</sub>饱和度更少(图2)。这样的剂量响应是意想不到以及独特的。

[0122] 对1名患者进行了一项随机,双盲,剂量递增的研究,以确定PYD治疗OSA的最佳剂量范围。在睡觉前向患者给予30,60,90mg溴化PYD或安慰剂,并用PSG监测整晚。与给予90mg溴化PYD的夜晚相比,给予30或60mg溴化PYD夜晚的AHI,AI和总呼吸暂停/呼吸不足时间更低(图9)。与90mg溴化PYD相比,60mg溴化PYD的低O<sub>2</sub>饱和度事件数更低。再次研究实施例2所述的临床研究中获得的结果,以比较睡觉后2-5小时和5-7小时窗内的治疗反应。在5-7小时内的PSG分数,包括AHI,AI,总呼吸暂停/呼吸不足时间,和低O<sub>2</sub>饱和事件,均显著低于2-5小时内相应的分数(图10)。由于5-7小时内的PYD血药浓度预期要比2-5小时内的低,单剂量溴化PYD的最佳剂量范围可以低于90mg。

[0123] 参考文献

[0124] 1.AASM.(2005)International classification of sleep disorders,2nd Edition:Diagnostic and coding manual.,American Academy of Sleep Medicine.

[0125] 2.Jean-Louis,G.,Brown,C.D.,Zizi,F.,Ogedegbe,G.,Boutin-Foster,C,Gorga,J.&McFarlane,S.I.(2010)Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment,Expert Rev Cardiovasc Ther.8,995-1005.

[0126] 3.Tregear,S.,Reston,J.,Schoelles,.&Phillips,B.(2009)Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash:systematic review and meta-analysis,J Clin Sleep Med.5,573-81.

[0127] 4.Epstein,L.J.,Kristo,D.,Strollo,P.J.,Jr.,Friedman,N.,Malhotra,A.,

Patil,S.P.,Ramar,K.,Rogers,R.,Schwab,R.J.,Weaver,E.M.&Weinstein,M.D. (2009) Clinical guideline for the evaluation,management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults,J Clin Sleep Med.5,263-76.

[0128] 5.Banno,K.&Kryger,M.H. (2007) Sleep apnea:clinical investigations in humans,Sleep Med.8,400-26.

[0129] 6.Young,T.,Palta,M.,Dempsey,J.,Skatrud,J.,Weber,S.&Badr,S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults,N Engl J Med.328,1230-5.

[0130] 7.Young,T.,Peppard,P.E.&Gottlieb,D.J. (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea:a population health perspective,Am J Respir Crit Care Med.165,1217-39.

[0131] 8.Banno,K.,Walld,R.&Kryger,M.H. (2005) Increasing obesity trends in patients with sleep-disordered breathing referred to a sleep disorders center,J Clin Sleep Med.1,364-6.

[0132] 9.Kushida,C.A.,Littner,M.R.,Morgenthaler,T.,Alessi,C.A.,Bailey,D., Coleman,J.,Jr.,Friedman,L.,Hirshkowitz,M,Kapen,S.,Kramer,M.,Lee-Chiong,T., Loube,D.L.,Owens,J.,Pancer,J.P.&Wise,M. (2005) Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures:an update for 2005, Sleep.28,499-521.

[0133] 10.Iber,C,Ancoli-Israel,S.,Chesson,A.L.&Quan,S.F. (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events:rules,terminology and technical specifications.,American Academy of Sleep Medicine,Westchester,IL.

[0134] 11.Collop,N.A.,Anderson,W.M.,Boehlecke,B.,Claman,D.,Goldberg,R., Gottlieb,D.J.,Hudgel,D.,Sateia,M.&Schwab,R. (2007) Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients.Portable Monitoring Task Force of the American Academy ofSleep Medicine,J Clin Sleep Med.3,737-47.

[0135] 12.Mansfield,D.R.,Gollogly,N.C,Kaye,D.M.,Richardson,M.,Bergin,P.& Naughton,M.T. (2004) Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure,Am JRespir Crit Care Med.169,361-6.

[0136] 13.Weaver,T.E.&Grunstein,R.R. (2008) Adherence to continuous positive airway pressure therapy:the challenge to effective treatment,Proc Am Thorac Soc.5,173-8.

[0137] 14.Fleisher,K.E.&Krieger,A.C. (2007) Current trends in the treatment of obstructive sleep apnea,J Oral Maxillofac Surg.65,2056-68.

[0138] 15.Hedner,J.,Grote,L.&Zou,D. (2008) Pharmacological treatment of sleep apnea:current situation and future strategies,Sleep Med Rev.12,33-47.

[0139] 16.Jayaraman,G.,Sharafkhaneh,H.,Hirshkowitz,M.&Sharafkhaneh,A. (2008)

[0140] Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea,Ther Adv Respir Dis.2,375-

86.

[0141] 17.Hedner,J.,Kraiczi,H.,Peker,Y.&Murphy,P. (2003) Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine,Am J Respir Crit Care Med.168,1246-51.

[0142] 18.Moraes,W.,Poyares,D.,Sukys-Claudino,L.,Guilleminault,C.&Tufik,S. (2008) Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease:a double-blind,placebo-controlled study,Chest.133,677-83.

[0143] 19.Aquilonius,S.M.,Eckernas,S.A.,Hartvig,P.,Lindstrom,B.&Osterman,P.O. (1980) Pharmacokinetics and oral bioavailability of pyridostigmine in man, Eur J Clin Pharmacol.18,423-8.

[0144] 20.Aquilonius,S.M.,Eckernas,S.A.,Hartvig,P.,Lindstrom,B.,Osterman,P.O.&Stalberg,E. (1983) Clinical pharmacology of pyridostigmine and neostigmine in patients with myasthenia gravis,J Neurol Neurosurg Psychiatry.46,929-35.

[0145] 21.Milner-Brown,H.S.,Mellenthin,M.,Sharma,M.L.&Miller,R.G. (1987) Quantitative correlation between plasma pyridostigmine levels and neuromuscular function in myasthenia gravis,Neurology.37,800-3.

[0146] 22.Huang,Y.T.,Tsai,T.R.,Cheng,C.J.,Cham,T.M.,Lai,T.F.&Chuo,W.H. (2007) Formulation design of an HPMC-based sustained release tablet for pyridostigmine bromide as a highly hygroscopic model drug and its in vivo/in vitro dissolution properties,Drug Dev Ind Pharm.33,1183-91.

[0147] 23.Huang,Y.T.,Tsai,T.R.,Cheng,C.J.,Cham,T.M.,Lai,T.F.&Chuo,W.H. (2007) Formulation design of a highly hygroscopic drug(pyridostigmine bromide) for its hygroscopic character improvement and investigation of in vitro/in vivo dissolution properties,Drug Dev Ind Pharm.33,403-16.

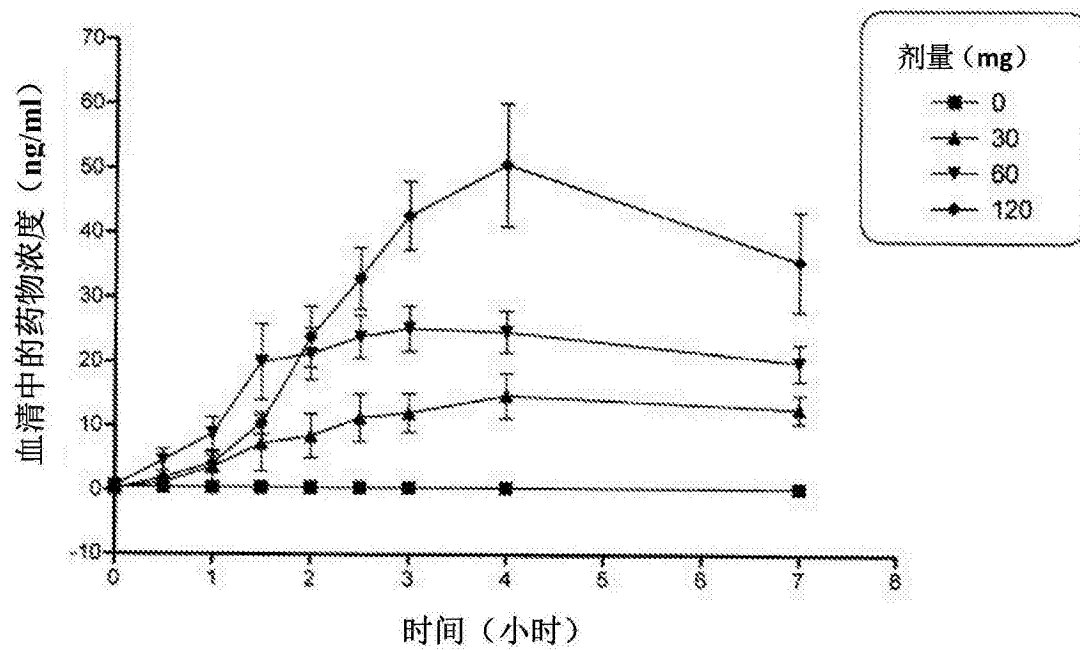


图1

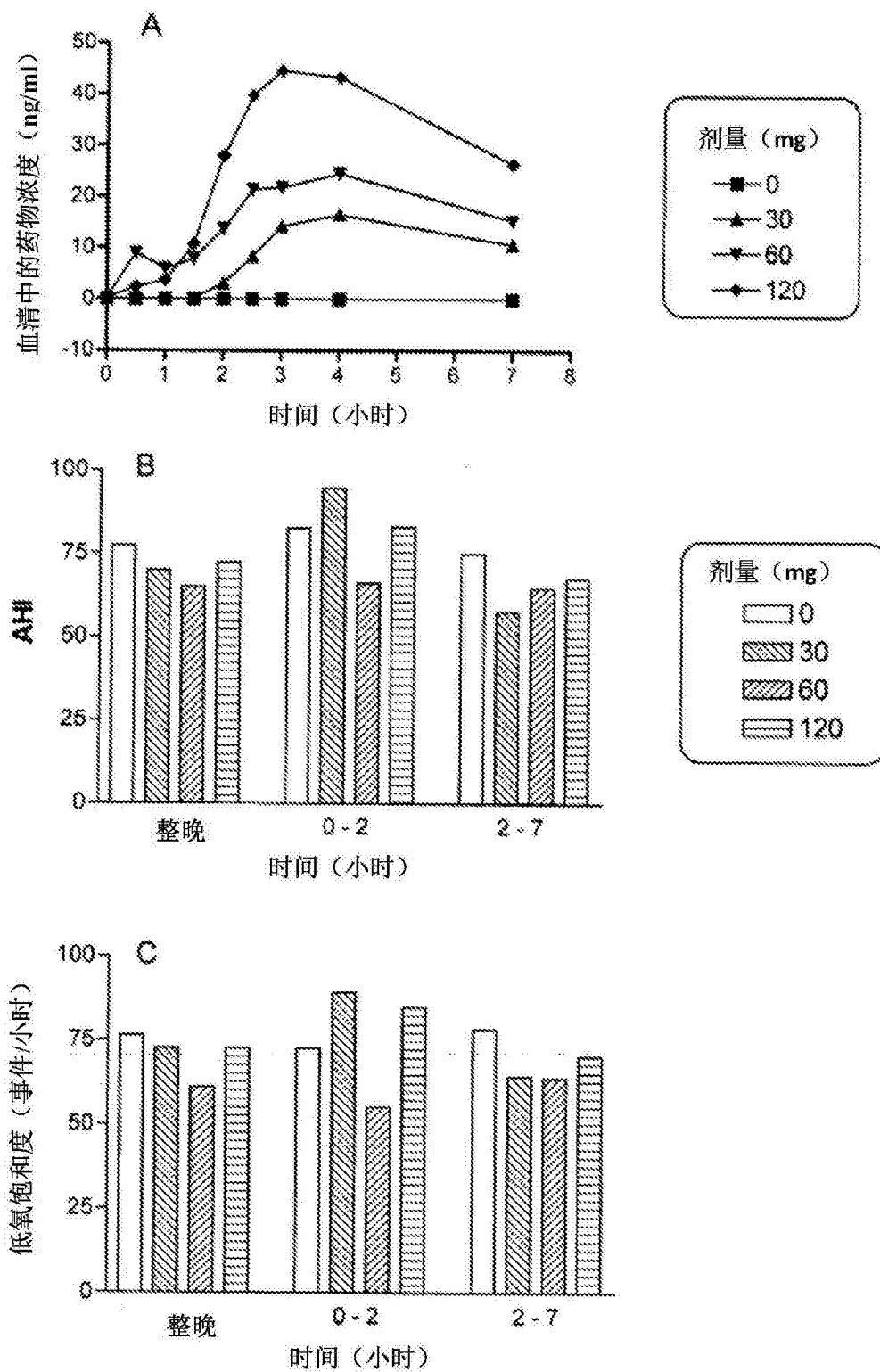


图2



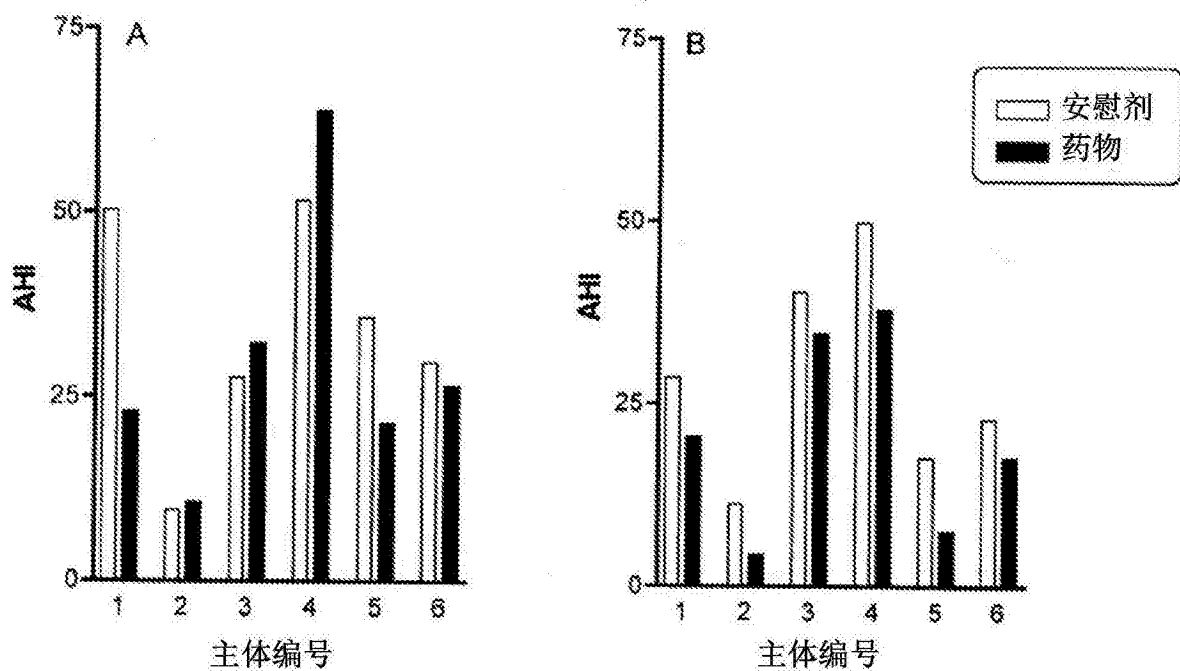


图3

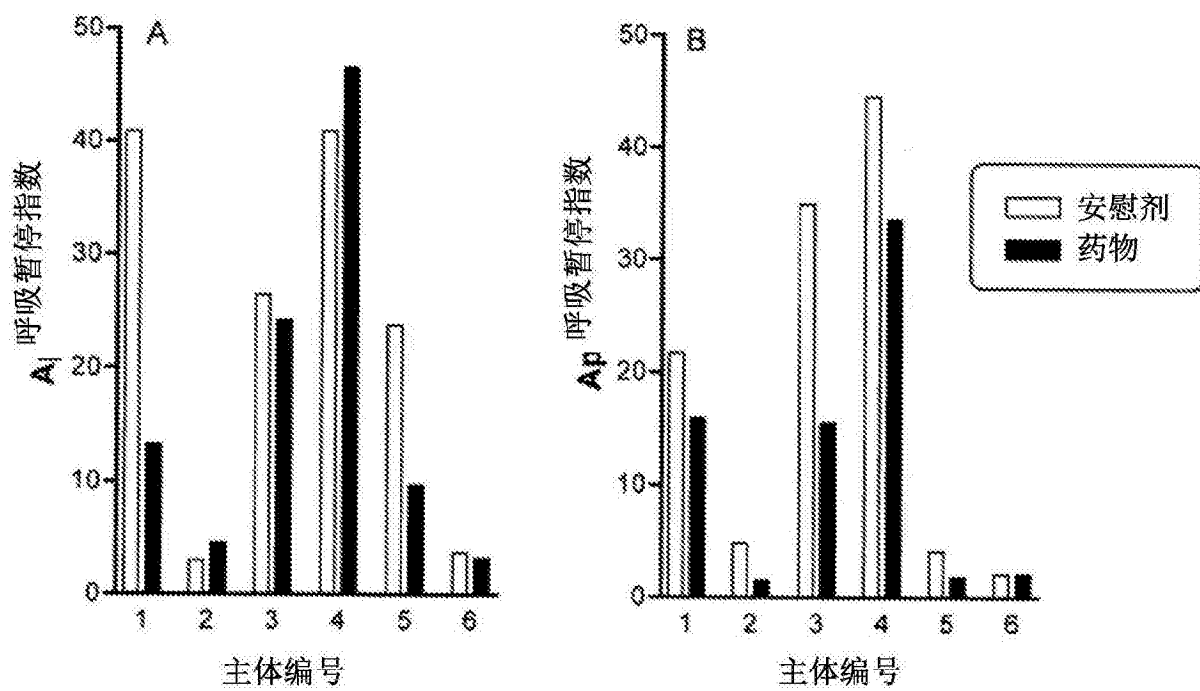


图4

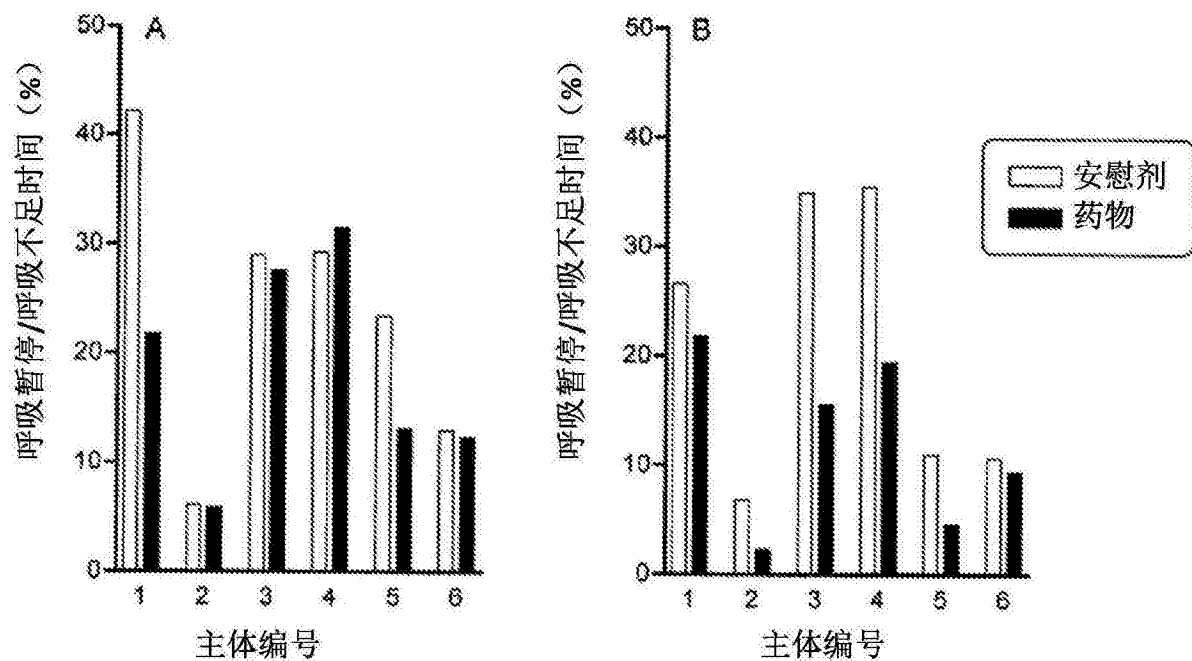


图5

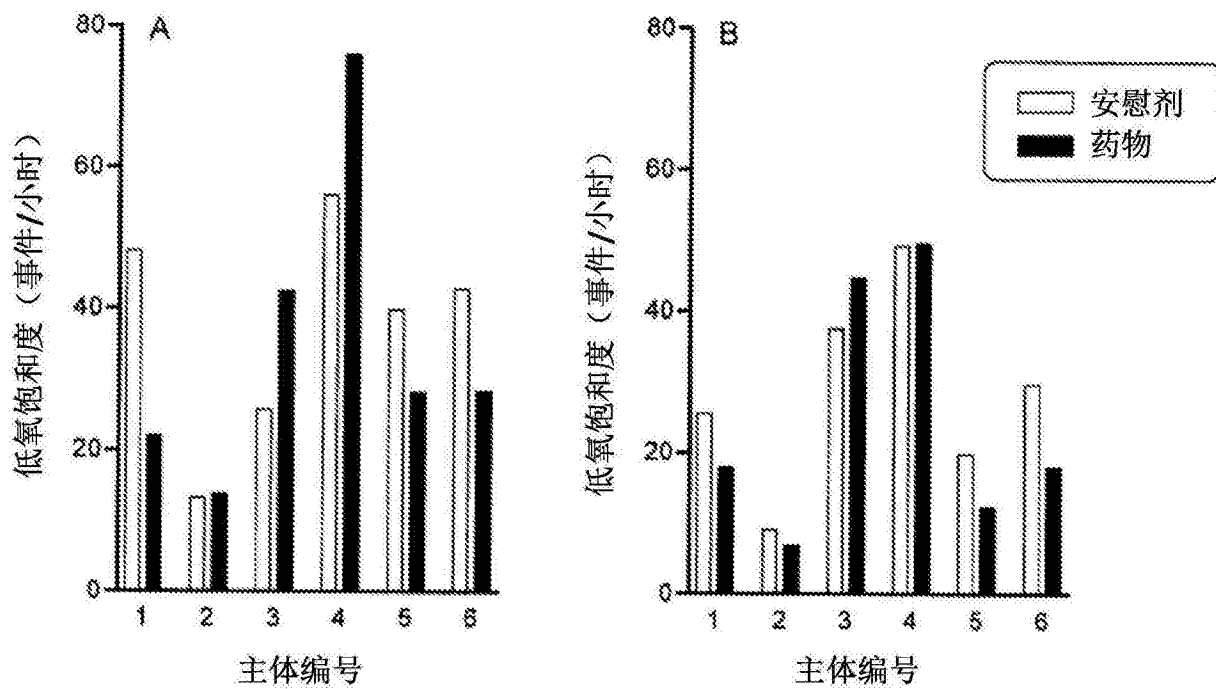


图6

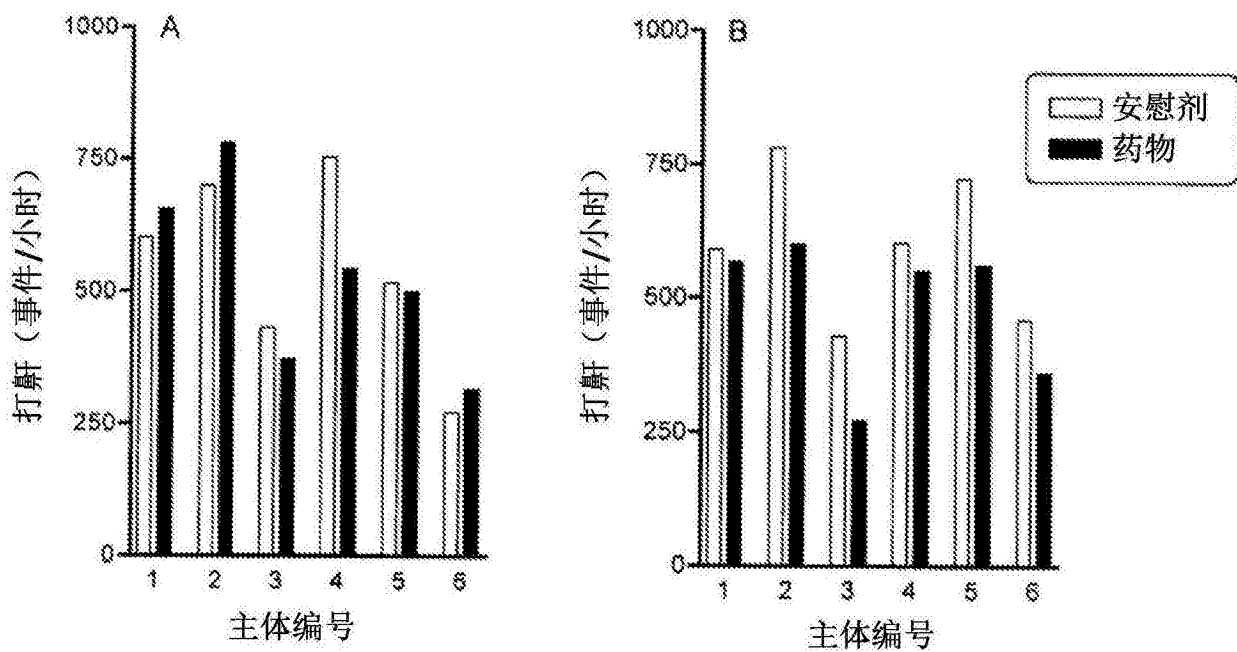


图7

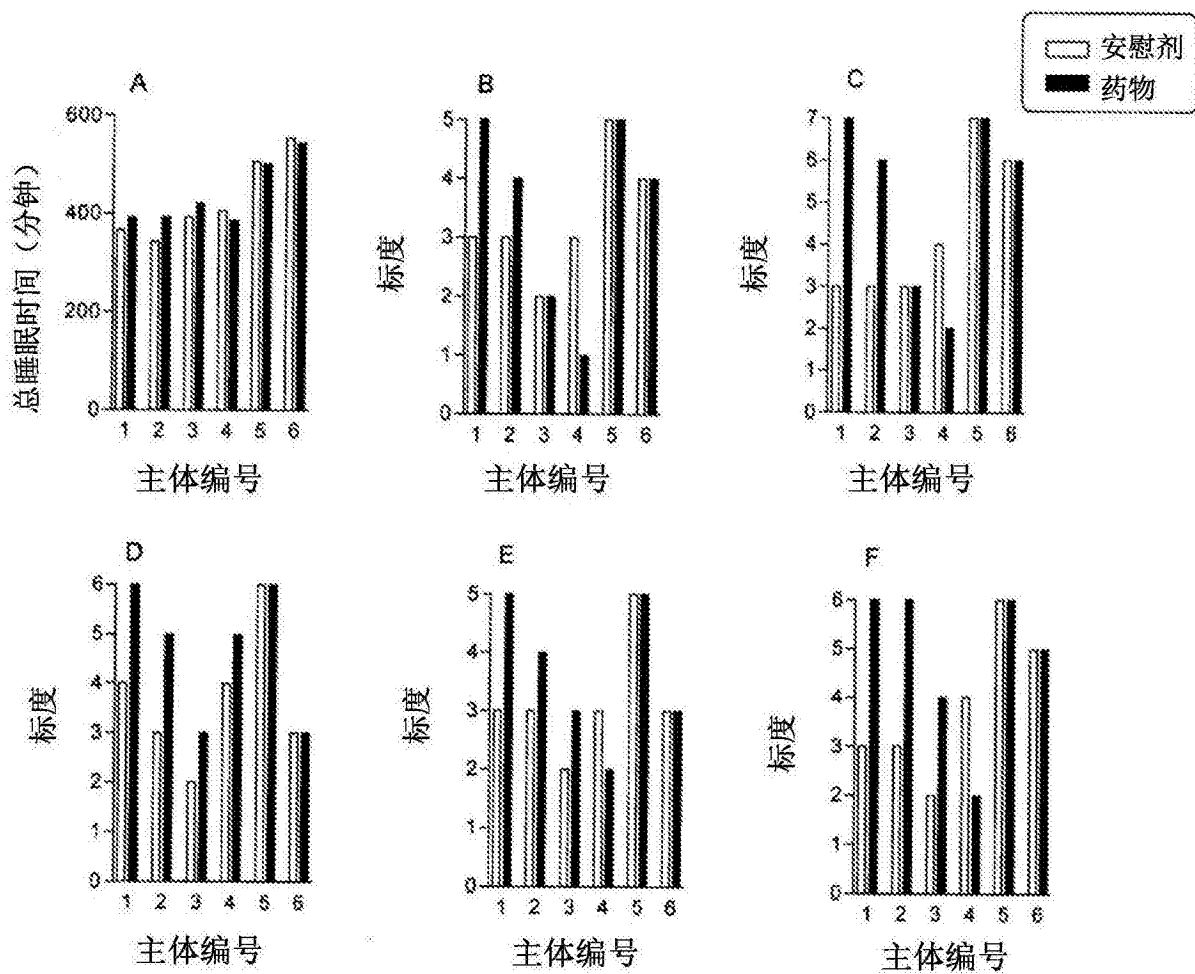


图8

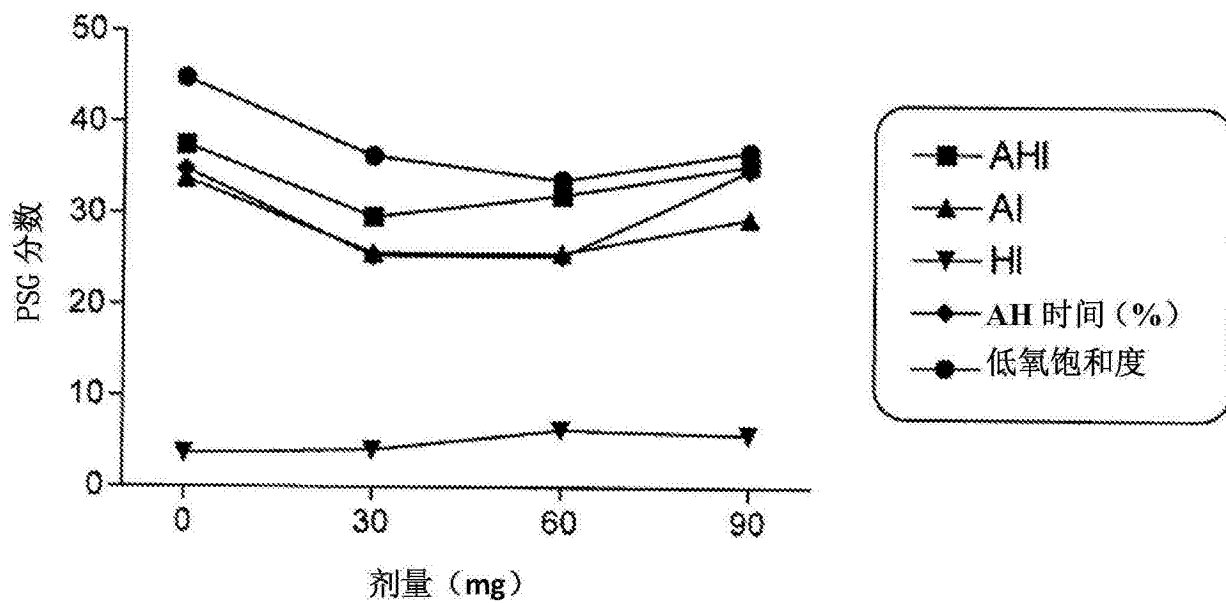
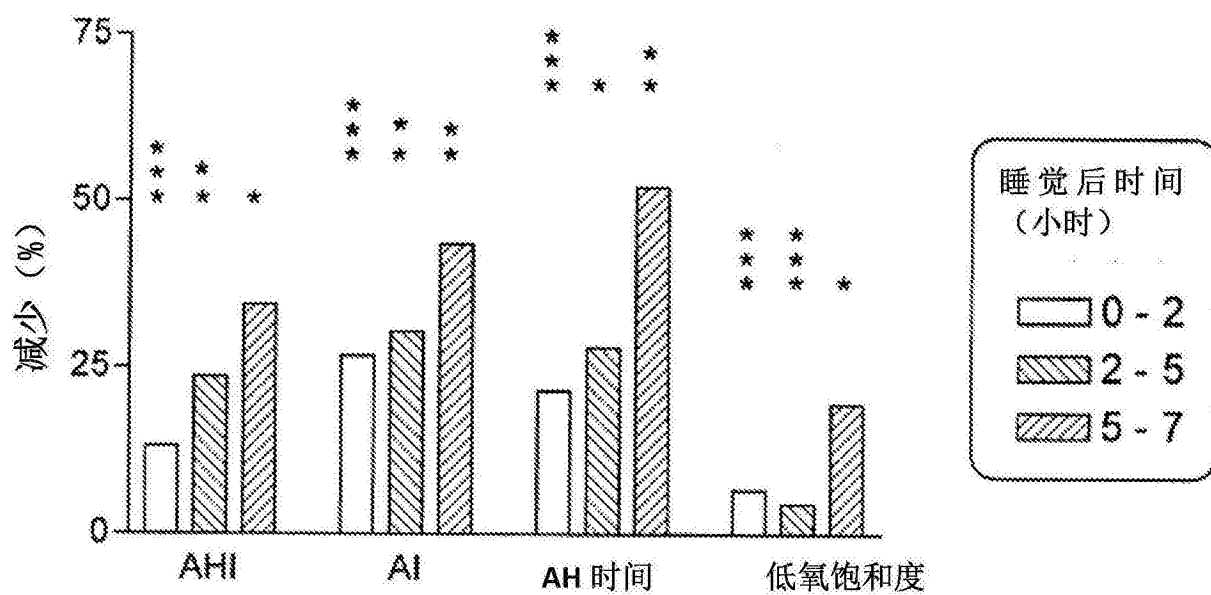


图9



\*, P 值 < 0.01; \*\*, 0.01 < P 值 < 0.05; \*\*\*, P 值 > 0.05

图10