



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021920
(43) 공개일자 2024년02월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5375 (2006.01) **A61K 31/216** (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 11/04** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5375 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7001376
- (22) 출원일자(국제) 2022년06월17일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년01월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/033987
- (87) 국제공개번호 WO 2022/266440
 국제공개일자 2022년12월22일
- (30) 우선권주장
 63/211,673 2021년06월17일 미국(US)
 63/319,035 2022년03월11일 미국(US)

- (71) 출원인
애프니메드, 인코포레이티드 (델라웨어)
 미국 매사추세츠 케임브리지 홀리요크 스트리트 20 (우: 02138)
- (72) 발명자
타란토-몬테무로, 루이지
 미국 02445 매사추세츠 브루클라인 체스넛 힐 애비뉴 639 아파트먼트 1
파카스, 로날드
 미국 21029 메릴랜드 클락스빌 미스티 라이즈 코트 12040
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

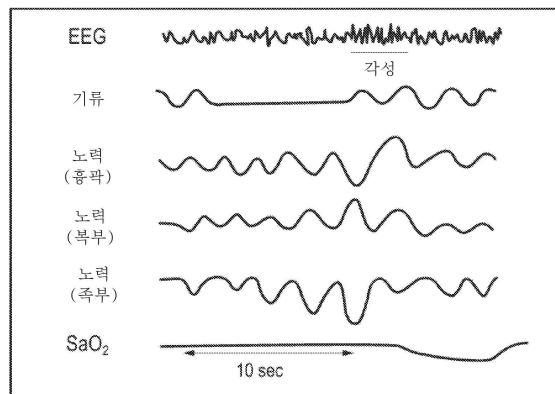
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 수면 무호흡증을 치료하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제

(57) 요약

선택적으로 항무스카린제의 부재 하에, 및 선택적으로 단일요법으로서 노르에피네프린 재흡수 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 수면 무호흡증 및 코골이를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 에디복세틴 및 빌록사진과 같은 노르에피네프린 재흡수 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 기재된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 11/04 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

(72) 발명자

화이트, 데이비드, 피.

미국 80246 콜로라도 덴버 이스트 시더 애비뉴
4340

밀러, 로렌스, 쥐.

미국 02138 매사추세츠 케임브리지 브레틀 스트리트
125

명세서

청구범위

청구항 1

인두 기도 붕괴(pharyngeal airway collapse)와 관련된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항무스카린 요법의 부재 하에 유효량의 노르에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine reuptake inhibitor; NRI)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, NRI가 단일요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, NRI가 레복세틴(reboxetine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 1 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, NRI가 에디복세틴(edivoxetine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 6 mg 내지 약 36 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, NRI가 빌록사진(viloxazine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 약 50 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, NRI가 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 방법이 트라조돈(trazodone) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, NRI가 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 방법이 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, NRI가 매일 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, NRI가 경구 투여 형태로 투여되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 경구 투여 형태가 시럽, 환제, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, NRI가 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 인두 기도 붓기와 관련된 병태가 수면 무호흡증(sleep apnea)인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 인두 기도 붓기와 관련된 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea; OSA)인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 인두 기도 붓기와 관련된 병태가 코골이(snoring)인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 인두 기도 붓기와 관련된 병태가 단순 코골이(simple snoring)인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 완전히 의식이 없는 상태(non-fully conscious state)인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 완전히 의식이 없는 상태가 수면인, 방법.

청구항 22

항무스카린 요법의 부재 하에, 및 선택적으로 단일요법으로서 인두 기도 붓기와 관련된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제.

청구항 23

항무스카린 요법의 부재 하에, 및 선택적으로 단일요법으로서 수면 무호흡증을 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제.

청구항 24

항무스카린 요법의 부재 하에, 및 선택적으로 단일요법으로서 코골이를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제.

청구항 25

인두 기도 붓기와 관련된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 이를 필요로 하는 대상체에 게 유효량의 (i) 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

인두 기도 붕괴와 관련된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 (i) 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 옥시부티닌이 라세미 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌인, 방법.

청구항 28

(i) 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, (ii) 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 29

(i) 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, (ii) 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30

(i) 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, (ii) 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

(i) 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, (ii) 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

제28항 또는 제30항에 있어서, 옥시부티닌이 라세미 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] [0001] 본 출원은 35 U.S.C. 119 (a) 및 (e)호에 따른 이익 및 2021년 6월 17일에 출원된 미국 가출원 제 63/211,673호 및 2022년 3월 11일에 출원된 미국 가출원 제63/319,035호를 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 전체 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 선택적으로 항무스카린 요법의 부제 하에 노르에피네프린 재흡수 억제제(norepinephrine reuptake inhibitor)를 투여하는 것을 포함하고, 선택적으로 치료 방법이 단일요법인 수면 무호흡증(sleep apnea) 및 코골이(snoring)를 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] [0003] 폐쇄성 수면 무호흡증(Obstructive Sleep Apnea; OSA)은 수면 중 인두 기도(pharyngeal airway)의 붕괴에 의해 유발된 흔한 장애이다. OSA는 심각한 건강 결과를 초래할 수 있다.

발명의 내용

[0006] [0004] 본 발명의 일 양태는 인두 기도 붕괴와 관련된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI)를 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0007] [0005] 본 발명의 이러한 양태의 구현에는 하기 선택적인 특징들 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 항무스카린 요법의 부재 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 방법은 항무스카린 요법을 배제한다. 일부 구현예에서, 대상체는 항무스카린 요법을 동시에 받지 않고, 즉, 항무스카린제가 동시에 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, NRI는 레복세틴(reboxetine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 에디복세틴(edivoxetine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 빌록사진(viloxazine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 방법은 유일한 활성 약학적 성분으로서 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용한 단일요법이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 아토목세틴(atomoxetine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 방법은 유일한 활성 약학적 성분으로서 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용한 단일요법이다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg 내지 약 50 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 6 mg 내지 약 36 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 에디복세틴은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 에디복세틴은, 예를 들어, 약 1 내지 약 20 mg의 옥시부티닌의 용량으로, 옥시부티닌과 조합하여 투여된다. 옥시부티닌은 라세미 옥시부티닌 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 R-옥시부티닌일 수 있다. 일부 구현예에서, 에디복세틴은, 예를 들어, 약 12.5 내지 약 200 mg의 용량으로, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 유일한 활성 약학적 성분으로서 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용한 단일요법이다. 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 약 800 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 빌록사진은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 빌록사진은, 예를 들어, 약 1 내지 약 20 mg의 옥시부티닌의 용량으로, 옥시부티닌과 조합하여 투여된다. 옥시부티닌은 라세미 옥시부티닌 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 R-옥시부티닌일 수 있다. 일부 구현예에서, 빌록사진은, 예를 들어, 약 12.5 내지 약 200 mg의 용량으로, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 인두 기도 붕괴와 관련된 병태는 수면 무호흡증, 예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 붕괴와 관련된 병태는 코골이, 예를 들어, 단순 코골이(simple snoring)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태(non-fully conscious state)에 있다. 일부 구현예에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다. 일부 구현예에서, NRI 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태는 시럽, 환제, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치이다.

[0008] [0006] 본 발명의 또 다른 양태는 인두 기도 붕괴와 관련된 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제를 제공한다.

[0009] [0007] 본 발명의 또 다른 양태는 인두 기도 붕괴와 관련된 병태를 치료하는데 있어서의 노르에피네프린 재흡수 억제제의 용도를 제공한다.

[0010] [0008] 본 발명의 또 다른 양태는 인두 기도 붕괴와 관련된 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제의 용도를 제공한다.

[0011] [0009] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 발명에서 사용하기 위해 본원에 기재되어 있다. 당 분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시적인 것으로서, 제한하려는 것은 아니다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목, 및 다른 참고문헌은 그 전체가 참조로서 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다.

[0012] [0010] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] [0011] 하기 도면은 예로서 제공되고, 청구된 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0012] 도 1은 폐쇄성 무호흡증의 그래프 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌파(EEG) 패턴을 도시한다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽(rib cage) 및 복부(abdomen)의 움직임 및 식도 압력의 변화에 의

한 인공호흡기 노력을 나타내며, 이들 모두는 폐색된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 옥시헤모글로빈 포화도를 나타낸다.

[0013] 도 2a 및 도 2b는 이전에 OSA 진단을 받은 16명의 개인에서 AHI(호흡저하(hypopnea)에 대한 4% 정의)에 대한 플라시보 및 레복세틴의 효과를 나타내는 개인 및 그룹 데이터이다. 그룹 데이터는 중앙값 및 사분위수 범위를 보여준다. 플라시보 및 레복세틴은 이중-맹검 교차 시험 동안 1박 동안 무작위 순서로 대략 1주 간격으로 투여되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 인간에서, 인두 기도 영역에는 뼈 또는 연골 지지대가 없으며, 이는 근육에 의해 열린 상태로 유지된다. 이러한 근육이 수면 중에 이완되면, 인두가 붕괴되어 기류가 중단될 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 환기 노력(ventilatory effort)은 식도 압력 변화의 증가에 의해 나타나는, 폐색을 극복하기 위한 시도로 계속되고 증가한다. 흉곽과 복부 움직임은 폐색된 기도에 대해 횡격막이 수축하여 복벽이 밖으로 팽창하고 흉벽이 안쪽으로 함몰되도록 함으로써 반대 방향이다.

[0015] 호흡에 대한 노력의 증가는 EEG에서 볼 수 있는, 수면으로부터의 각성을 유도하고(도 1), 기도의 개방 및 정상 호흡의 재개를 초래한다. 무호흡 동안 기류의 부족은 또한 옥시헤모글로빈 포화도의 저하로 보여지는, 저산소증을 야기한다(도 1). 중증도는 일반적으로 수면 시간당 발생하는 무호흡(적어도 10초 동안 호흡 중단) 및 저호흡(기류 및 산소 포화도 감소)의 조합된 평균 수인 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 사용하여 측정된다(Ruehland et al. al., The new AASM criteria for score hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0016] 도 1은 폐쇄성 무호흡증의 그래프 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌파(EEG) 패턴을 도시한다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽 및 복부의 움직임 및 식도 압력의 변화에 의한 환기 노력을 나타내며, 이들 모두는 폐색된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 옥시헤모글로빈 포화도를 나타낸다.

[0017] OSA의 엄격한 정의가 사용될 때(시간당 >15 사건의 AHI 또는 주간 졸음과 함께 시간당 >5 사건의 AHI), 추정된 유병률은 남성에서 대략 15% 및 여성에서 5%이다. 미국에서 추정된 3천만명의 개인이 OSA를 갖고 있으며, 그 중 대략 6백만명이 진단되었다. 미국에서 OSA의 유병률은 노화 및 비만율의 증가로 인해 증가하는 것으로 보인다. OSA는 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 자동차 사고, 작업장 사고, 및 피로/생산성 상실을 포함하는, 주요 동반질환 및 경제적 비용과 관련이 있다(Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

[0018] 현재의 주요 치료는 연속 기도 양압(CPAP)이다. CPAP는 거의 모든 환자에게 효과적이며, 진단된 환자의 대략 85%가 CPAP를 처방하지만, 순응도는 낮다. 환자는 CPAP가 불편하고 종종 불내성적이다. 환자의 적어도 30%(최대 80%)는 정기적으로 비-순응적이고 따라서 치료되지 않는다(Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). 다양한 성공률을 갖는 다른 치료 양식은 구강 기구(10%) 및 수술(5%)을 포함하지만, 둘 모두 일반 집단에 걸쳐 효과적이지 않을 것이다.

[0019] 수면 중인 인간에서 인두 근육을 활성화시키는 제약(medicine)에 대한 검색은 실망스러웠다. 세로토닌 재흡수 억제제, 트리아이클릭 항우울제, 및 진정제와 같은 제제는 모두 인간에서 시험되었고, OSA 중증도를 감소시키는데 비효과적인 것으로 나타났다(예를 들어, 문헌[Proia and Hudgel, Chest. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell et al., N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., Sleep Med. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al. p. 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert et al., Clin Sci (Lond). 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., Sleep. 2017 Feb 1;40(2)] 참조).

[0020] 최근 연구에서, 취침 전에 투여되는 "아토-옥시(ato-oxy)"로 지칭되는 아토목세틴 및 옥시부티닌의 조합물은 광범위한 중증도를 갖는 환자에서 OSA를 감소시키는 것으로 나타났다. 하룻밤 동안 투여된 아토-옥시 조합물은 OSA를 갖는 선택되지 않은 환자 그룹에서 폐쇄 사건의 수를 감소시키고, 밤새 산소 불포화를 개선하고, 이 설근(genioglossus muscle) 활성을 향상시켰다. 개념 증명 시험에서 수집된 데이터는 전신 투여된 특정 신경전달물질 프로파일을 갖는 약물을 사용하여 OSA를 개선하거나 폐지할 수 있음을 보여주었다(문헌[Taranto-Montemurro, L. et al., The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. Am J Respir Crit Care

Med 2019 May 15;199(10):1267-1276] 참조).

- [0021] [0021] 수면 무호흡증과 같은 인두 기도 붓기와 관련된 병태를 치료하기 위한 추가 요법이 여전히 필요하다.
- [0022] [0022] **치료 방법**
- [0023] [0023] 본원에 기재된 방법은 수면 동안 인두 기도 근육 붓기와 관련된 장애의 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 장애는 수면 무호흡증(예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)) 또는 코골이(예를 들어, 단순 코골이)이다. 일반적으로, 방법은 치료적 유효량의 노르에피네프린 재흡수 억제제를 이러한 치료를 필요로 하거나 필요로 한 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, NRI는 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0024] [0024] 이러한 맥락에서 사용되는 바와 같이, "치료하다"는 인두 기도 붓기와 관련된 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 의미한다. 종종, 수면 중 인두 기도 붓기는 코골이 및/또는 호흡 중단(무호흡 또는 호흡저하), 수면으로부터의 각성, 및 산소화 감소(저산소혈증)를 초래하며; 따라서, 치료는 코골이, 무호흡/호흡저하, 수면 단편화, 및 저산소혈증을 감소시킬 수 있다. OSA를 갖는 대상체의 치료를 위한 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물의 투여는 AHI를 감소시킬 수 있다. OSA 질환 및 증상의 측정은, 예를 들어, 수면다원검사(polysomnography; PSG)에 의한 것일 수 있다.
- [0025] [0025] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은, 요망되는 생물학적 반응을 이끌어 내고, 예를 들어, 인두 기도 붓기와 관련된 병태를 치료하고, 예를 들어, 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 요망되는 생물학적 종말점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강, 및 상태와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.
- [0026] [0026] 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 조성물은 1일 1회 이상 내지 1주 1회 이상 투여될 수 있고; 격일에 1회를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일 수면 시간 전, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15 내지 60분 전에 투여된다. 당업자는, 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 전반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질환을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 이러한 인자들이 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 타이밍(timing)에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인식할 것이다. 또한, 본원에 기재된 치료적 유효량의 치료 화합물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.
- [0027] [0027] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또는 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0028] [0028] 본원에서 사용되는 "단일요법"은 동일한 적응증(indication), 예를 들어, 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기 위해, 예를 들어, 또 다른 활성 성분 없이 제제를 개별적으로(또한 본원에서 단독으로 지칭됨) 사용하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 이러한 맥락에서, 용어 단일요법은 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기 위해 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개별적으로 또는 단독으로 사용하는 것을 포함한다.
- [0029] [0029] 본원에서 사용되는 "항무스카린 요법"은 항무스카린제의 투여를 지칭한다. 항무스카린제는 아트로핀, 프로판테린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움, 옥시부티딘, 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 시크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소시클리움, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티신, 메트스코폴라민, 옥시펜시클리민, 옥시페노늄, 프로시클리딘, 스코폴라민, 트리디헥스에틸, 및 트리헥시페니딜을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 항무스카린 요법의 부재 하에 본 개시에 따른 치료를 받는 대상체는 항무스카린제의 투여를 받지 않는다.
- [0030] [0030] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물(예를 들어, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 새, 또는 포유동물), 구체적으로 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 래트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간), 및 더욱 구체적으로 인간을 포함하는 "포유동물"을 지칭한다. 일 구현예에서, 대상체는 농장 동물(예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양), 또는 애완동물(예를 들어, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)과 같은 비-인간 동물이다.

바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

- [0031] [0031] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가에서의 상응하는 기관에 의해 승인되거나 승인 가능하거나, 또는 동물, 및 더욱 구체적으로, 인간에서 사용하기 위한 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 열거된 것을 의미한다.
- [0032] [0032] "약학적으로 허용되는 염"은 "약학적으로 허용되는 산 부가염" 및 "약학적으로 허용되는 염기 부가염"을 포함한다. "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 무기산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등, 뿐만 아니라 유기산, 예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설푼산, 에탄설푼산, p-톨루엔설푼산, 살리실산 등과 함께 형성된 것을 지칭한다.
- [0033] [0033] "약학적으로 허용되는 염기 부가염"은 무기 염기, 예컨대, 소듐, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로부터 유도된 것들을 포함한다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 소듐, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지, 등의 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다(예를 들어, 문헌[Berge, SM. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19] 참조, 이는 본원에 참조로서 포함됨).
- [0034] [0034] 본원에서 사용되는 용어 "단위 투여 형태"는 화합물이 대상체에게 투여되는 형태를 지칭하는 것으로 정의된다. 구체적으로, 단위 투여 형태는, 예를 들어, 환제, 캡슐, 또는 정제일 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 투여 형태는 캡슐이다.
- [0035] [0035] 본원에서 사용되는 "고체 투여 형태"는 고체 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사쇄, 재구성 가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 츠어블(chewable)의 약학적 용량(들)을 의미한다.
- [0036] [0036] 본원에 개시된 화합물의 경우, 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 입체형태 이성질체, 및 회전 이성질체, 및 이들의 라세미 및 비-라세미 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0037] [0037] 일부 구현예에서, NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제(NSRI)이다. 일부 구현예에서, NSRI는 아메달린, 아토목세틴, 4-하이드록시아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 및 빌록사진, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NRI는 노르에피네프린 비-선택적 재흡수 억제제(NNRI)이다. 일부 구현예에서, NNRI는 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 메니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 및 벤라팍신 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 4-하이드록시아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, NRI는 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0038] [0038] 레복세틴은 2-((2-에톡시페녹시)(페닐)메틸)모르폴린 또는 2-[α -(2-에톡시페녹시)벤질]-모르폴린의 화학명을 갖는 약학적 물질, 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 총칭이다. 다양한 구현예에서, 레복세틴은 R,R- 및 S,S-거울상이성질체의 라세미 혼합물, 또는 분리된 거울상이성질체, 예를 들어, S,S-거울상이성질체일 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 하이드로클로라이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 메실레이트일 수 있다.
- [0039] [0039] 에디복세틴은 화학명 (1R)-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[(2S)-모르폴린-2-일]-1-(옥산-4-일)에탄올,

및 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖는 약학적 물질의 총칭이다.

- [0040] [0040] 빌록사진은 화학명 2-[(2-에톡시페녹시)메틸]모르폴린, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖는 약학적 물질의 총칭이다.
- [0041] [0041] 옥시부티닌은 화학명 4-디에틸아미노-2-부티닐페닐사이클로헥실글리콜레이트 또는 4-(디에틸아미노)부트-2-이닐 2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세테이트, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 갖는 약학적 물질의 총칭이다. 다양한 구현예에서, 옥시부티닌은 R- 및 S-거울상이성질체의 라세미 혼합물, 또는 단리된 거울상이성질체, 예를 들어, R-거울상이성질체일 수 있다. 다양한 구현예에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드 또는 (R)-옥시부티닌 클로라이드일 수 있다.
- [0042] [0042] 일부 구현예에서, 방법은 약 0.2 mg 내지 약 12 mg의 용량의 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 8 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2 mg 내지 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 4 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2 mg이다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3 mg이다.
- [0043] [0043] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 (S,S)-레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 본원에서 사용되는 (S,S)-레복세틴은 레복세틴의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 (S,S)-레복세틴 입체이성질체를 지칭한다.
- [0044] [0044] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 수면 시간 전, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15 내지 60분 전에 투여된다.
- [0045] [0045] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항무스카린 요법의 부재 하에 투여된다.
- [0046] [0046] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단일요법으로서 투여된다.
- [0047] [0047] 일부 구현예에서, 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항무스카린제가 아닌 하나 이상의 추가 활성제와의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0048] [0048] 일부 구현예에서, 방법은 약 5 내지 약 50 mg의 용량의 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 6 mg 내지 약 36 mg이다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 6 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 20 mg 내지 약 36 mg이다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 10 mg 내지 약 25 mg이다.
- [0049] [0049] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 수면 시간 전, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15 내지 60분 전에 투여된다.
- [0050] [0050] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항무스카린 요법의 부재 하에 투여된다.
- [0051] [0051] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단일요법으로서 투여된다.
- [0052] [0052] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 추가 활성제와의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0053] [0053] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(예를 들어, 라세미 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌)과의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0054] [0054] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 트라조돈, 졸피렘, 에스조피클론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 소듐 옥시베이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터

터 선택된 수면제와의 조합 요법으로서 투여된다.

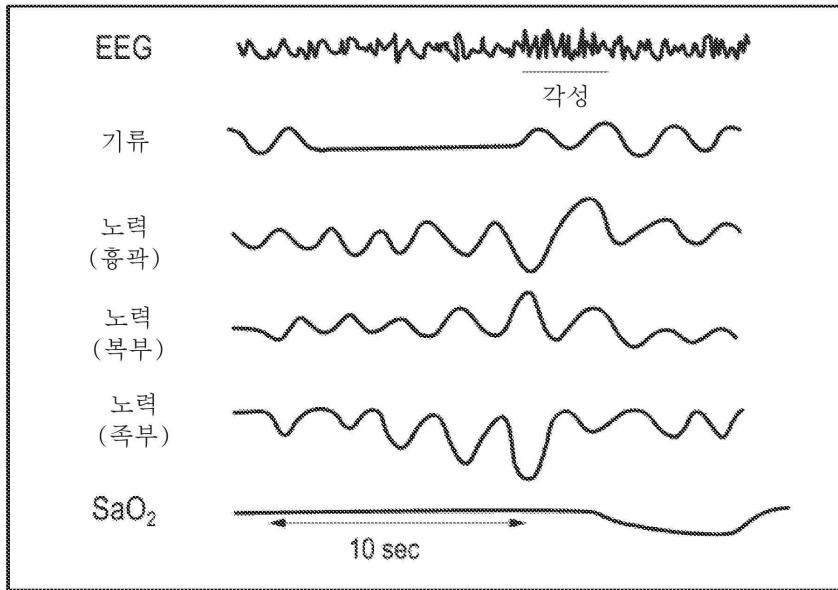
- [0055] [0055] 일부 구현예에서, 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과의 조합 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 12.5 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 12.5 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다.
- [0056] [0056] 일부 구현예에서, 방법은 약 50 내지 약 800 mg의 용량의 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 50 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 300 mg 내지 약 800 mg이다. 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 100 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0057] [0057] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 수면 시간 전, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15 내지 60분 전에 투여된다.
- [0058] [0058] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항무스카린 요법의 부제 하에 투여된다.
- [0059] [0059] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단일요법으로서 투여된다.
- [0060] [0060] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 추가 활성제와의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0061] [0061] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 옥시부티닌(예를 들어, 라세미 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌)과의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0062] [0062] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 트라조돈, 졸피렘, 에스조피클론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 소듐 옥시베이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택된 수면제와의 조합 요법으로서 투여된다.
- [0063] [0063] 일부 구현예에서, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과의 조합 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 12.5 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 12.5 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다.
- [0064] [0064] **약학적 조성물**
- [0065] [0065] 또한, 활성 성분으로서 레복세틴, 에디복세틴 또는 빌록사진, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0066] [0066] 약학적 조성물은 통상적으로 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 약학적 투여와 양립 가능한, 염수, 용매, 분산 매질, 희석제, 충전제, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.
- [0067] [0067] 본 발명에서 사용하기 위한 활성 약학적 성분(API)은 약학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 하이드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, 레복세틴은 레복세틴 메실레이트이다.
- [0068] [0068] 본 발명에서 사용하기 위한 API는 즉시 방출, 또는 지연 방출 또는 연장 방출과 같은 변형된 방출을 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 즉시 방출을 위해(즉, 즉시 방출 약학적 조성물로) 또는 연장 방출을 위해(즉, 연장 방출 약학적 조성물로) 제형화될 수 있다. 빌록사진은 미국에서 연장 방출 캡슐로 이용 가능하다.

- [0069] [0069] 본원에 기재된 조합 요법의 경우, API는 별도로 또는 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, API는, 예를 들어, 고정 용량 조합물로서 함께 제형화된다. 일부 구현예에서, API는, 예를 들어, 동시 투여를 위해 별도로 제형화된다.
- [0070] [0070] 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 선택적으로 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0071] [0071] 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 에디복세틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 선택적으로 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0072] [0072] 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 선택적으로 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0073] [0073] 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 선택적으로 트라조돈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0074] [0074] 일부 구현예에서, 약학적 조성물에서 에디복세틴, 빌록사진, 옥시부티닌(예를 들어, 라세미 옥시부티닌 또는 R-옥시부티닌), 또는 트라조돈, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여량은, 예를 들어, 수면 무호흡증 또는 코골이의 치료를 위한 본원에 기재된 바와 같은 용량일 수 있다.
- [0075] [0075] 약학적 조성물은 통상적으로 이의 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 전신 경구 또는 경피 투여를 포함한다.
- [0076] [0076] 적합한 약학적 조성물을 제형화하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Remington: Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; 및 Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY) 시리즈의 책들] 참조). 예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물(들)은 부형제와 함께 혼합되고 환제, 정제, 트로키, 또는 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐의 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.
- [0077] [0077] 약학적으로 적합한 결합제, 및/또는 에쥬번트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미.
- [0078] [0078] 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 전신 투여는 또한, 예를 들어, 패치, 겔, 또는 로션을 사용하여 피부에 적용되는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경피 투여를 위해, 표피 장벽의 투과에 적절한 침투제가 제형에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당 분야에 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 겔 및/또는 로션은 개별 사례로, 또는 매일 적용되는 계량-용량 펌프를 통해 제공될 수 있다(예를 들어, 문헌[Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90] 참조).
- [0079] [0079] 일 구현예에서, 치료 화합물은 신체로부터의 빠른 제거에 대해 치료 화합물을 보호할 담체, 예를 들어, 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술을 사용하여 제조되거나, 예를 들어, Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 획득될 수 있다. 리포솜 현탁액은 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0080] [0080] 약학적 조성물은 본원에 기재된 방법에서의 투여 또는 사용을 위한 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

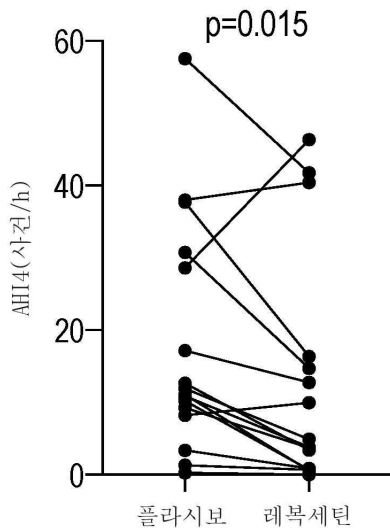
- [0081] **실시예**
- [0082] [0081] 본 발명은 하기 실시예에 추가로 기술되며, 이는 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0083] [0082] **실시예 1. 레복세틴 교차 연구.**
- [0084] [0083] 레복세틴에 의한 OSA의 치료에 대한 교차 연구를 수행하였다. 연구는 이중 맹검, 무작위, 플라시보-대조, 교차, 다기관 연구였다. 레복세틴 밤에, 참가자는 4 mg의 레복세틴 메실레이트를 투여받았다. 플라시보 밤에, 참가자들은 일치하는 플라시보를 받았다. 레복세틴 및 플라시보 밤은 무작위 순서로 적어도 1주일 간격이었다. 참가자는 급성, 1박, 실험실 수면 연구를 위해 방문하는 동안 레복세틴 또는 플라시보를 투여받았다. 참가자는 2개의 밤새 폴리소모노그램(PSG)을 가졌다. 치료의 경구 투여는 취침 직전에 일어났다.
- [0085] [0084] 연구의 일차 종말점은 수면 시간 당 상기도의 폐색 수를 나타내는 무호흡/호흡저하 지수(AHI)에 의해 측정된 OSA 중증도였다. 이차 종말점은 PSG로부터의 수면 파라미터 및 표현형 측정, 수면 효율, 다음날 졸음(Karolinka Sleepiness Scale 설문지) 및 다음날 각성(운전 시뮬레이터 시험)이었다.
- [0086] [0085] 도 2a 및 2b는 이전에 OSA 진단을 받은 교차 연구로부터의 16명의 참가자에서 AHI(호흡저하에 대한 4% 정의)에 대한 플라시보 및 레복세틴의 효과를 나타내는 개인 및 그룹 데이터이다. 그룹 데이터는 중앙값 및 사분위수 범위를 보여준다.
- [0087] [0086] **실시예 2. 에디복세틴 교차 연구.**
- [0088] [0087] 에디복세틴에 의한 OSA의 치료에 대한 교차 연구가 수행된다. 연구는 이중 맹검, 무작위, 플라시보-대조, 교차, 다기관 연구이다. 에디복세틴 밤에, 참가자는 에디복세틴을 받는다. 플라시보 밤에, 참가자는 일치하는 플라시보를 받는다. 에디복세틴 및 플라시보 밤은 무작위 순서로 적어도 1주일 간격을 두고 있다. 참가자는 급성, 1박, 실험실 수면 연구를 위해 방문하는 동안 에디복세틴 또는 플라시보를 받는다. 참가자는 2개의 밤새 폴리소모노그램(PSG)을 갖는다. 치료의 경구 투여는 취침 직전에 일어난다.
- [0089] [0088] 연구의 일차 종말점은 수면 시간 당 상기도의 폐색 수를 나타내는 무호흡/호흡저하 지수(AHI)에 의해 측정된 OSA 중증도이다. 이차 종말점은 PSG로부터의 수면 파라미터 및 표현형 측정, 수면 효율, 다음날 졸음(Karolinka Sleepiness Scale 설문지) 및 다음날 각성(운전 시뮬레이터 시험)이다.
- [0090] [0089] **실시예 3. 빌록사진 교차 연구.**
- [0091] [0090] 빌록사진으로 OSA를 치료하기 위한 교차 연구를 수행하였다. 연구는 이중 맹검, 무작위, 플라시보-대조, 교차, 다기관 연구이다. 빌록사진 밤에, 참가자는 빌록사진을 받았다. 플라시보 밤에, 참가자는 일치하는 플라시보를 받는다. 빌록사진 및 플라시보 밤은 무작위 순서로 적어도 1주일 간격을 두고 있다. 참가자는 급성, 1박, 실험실 수면 연구를 위해 방문하는 동안 빌록사진 또는 플라시보를 받는다. 참가자는 2개의 밤새 폴리소모노그램(PSG)을 갖는다. 치료의 경구 투여는 취침 직전에 일어난다.
- [0092] [0091] 연구의 일차 종말점은 수면 시간 당 상기도의 폐색 수를 나타내는 무호흡/호흡저하 지수(AHI)에 의해 측정된 OSA 중증도이다. 이차 종말점은 PSG로부터의 수면 파라미터 및 표현형 측정, 수면 효율, 다음날 졸음(Karolinka Sleepiness Scale 설문지) 및 다음날 각성(운전 시뮬레이터 시험)이다.
- [0093] **다른 구현예**
- [0094] [0092] 본 발명은 상세한 설명과 함께 기술되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라 예시하기 위한 것으로 이해되어야 한다. 다른 양태, 이점, 및 변형은 하기 청구항의 범위 내에 있다.

도면

도면1



도면2a



도면2b

