(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0084481
(43) 공개일자 2021년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/216 (2006.01) *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/216 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7013074
(22) 출원일자(국제) 2019년07월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년04월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/043065
(87) 국제공개번호 WO 2020/091862
국제공개일자 2020년05월07일
(30) 우선권주장
62/753,420 2018년10월31일 미국(US)

(71) 출원인
애프니메드, 인코포레이티드 (델라웨어)
미국 매사추세츠 케임브리지 홀리요크 스트리트 20 (우: 02138)
(72) 발명자
밀러, 로렌스 쥐.
미국 02138 매사추세츠 케임브리지 브레틀 스트리트 125
파르카스, 로날드
미국 21029 메릴랜드 클락스빌 미스티 라이즈 코트 12040
(74) 대리인
특허법인 남앤남

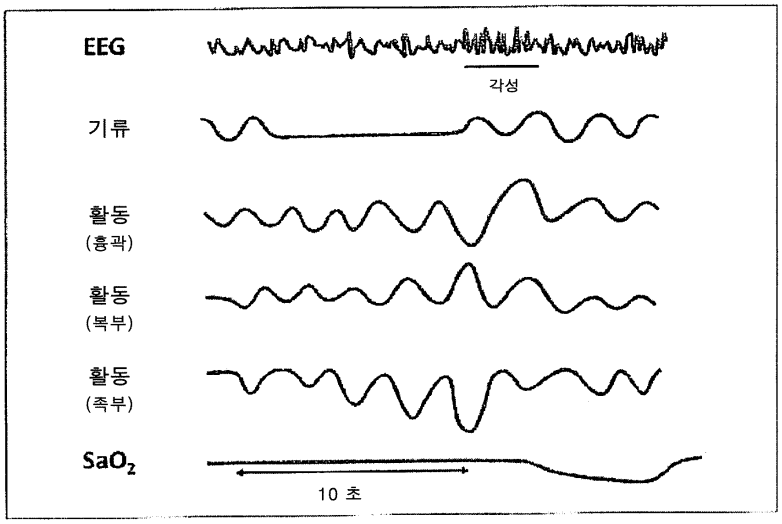
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **수면 무호흡증의 치료 방법 및 조성물**

(57) 요 약

일반적으로, 본 발명은 무스카린성 수용체 길항제와 사용된 4-하이드록시아토목세틴을 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 무스카린성 수용체 길항제 및 4-하이드록시아토목세틴을 투여하는 단계를 포함하는 수면 무호흡증의 치료 방법에 관한 것이다. 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 약제학적으로 허용가능한 담체에 배치된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/5375 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태의 치료가 필요한 대상체에게 (i) 4-하이드록시아토목세틴; 및 (ii) 무스카린성 수용체 길항제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 무스카린성 수용체 길항제가 옥시부티닌을 포함하는, 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 실질적으로 순수한 (R)-옥시부티닌인, 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물인, 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량이 약 25% 초과인, 방법.

청구항 6

제 4 항에 있어서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량이 약 50% 초과인, 방법.

청구항 7

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 속방형 제형인, 방법.

청구항 8

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 서방형 제형인, 방법.

청구항 9

제 2 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 약 2 내지 약 15 mg의 복용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 속방형 제형이고 약 2.5 내지 약 10 mg의 복용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 서방형 제형이고 약 5 내지 약 15 mg의 복용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제 (NSRI)의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, NSRI가 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 빌록사진, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 덱스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 벤라팍신, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비-선택적 재흡수 억제제 (NNRI)의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 레복세틴의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴이 약 20 내지 약 100 mg의 복용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴이 약 25 내지 약 75 mg의 복용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 추가로

졸피뎀, 조피클론, 에스조피클론, 트라조돈, 잘레플론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 자이렘으로 이루어지는 군으로부터 선택된 수면제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 상기 병태가 수면 무호흡증 또는 단순 코골이인, 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 상기 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)인, 방법.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 비-완전 의식 상태인, 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 상기 비-완전 의식 상태가 수면인, 방법.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제가 단일 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 단일 조성물이 경구 투여 형태인, 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 경구 투여 형태가 시럽, 환제, 정제, 구내정, 캡슐, 또는 패치인, 방법.

청구항 26

4-하이드록시아토목세틴; 및

무스카린성 수용체 길항제를 약제학적으로 허용가능한 담체에

포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 무스카린성 수용체 길항제가 옥시부티닌을 포함하는, 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 실질적으로 순수한 (R)-옥시부티닌인, 조성물.

청구항 29

제 27 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물인, 조성물.

청구항 30

제 29 항에 있어서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량이 약 25% 초과인, 조성물.

청구항 31

제 29 항에 있어서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량이 약 50% 초과인, 조성물.

청구항 32

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 속방형 제형인, 조성물.

청구항 33

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 서방형 제형인, 조성물.

청구항 34

제 27 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 약 2 내지 약 15 ㎎의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 35

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 속방형 제형이고 약 2.5 내지 약 10 ㎎의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 36

제 27 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 서방형 제형이고 약 5 내지 약 15 ㎎의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 37

제 26 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제가 약제학적으로 허용가능한 담체에 함께 배치되어 단일 복용량 제제를 형성하고/거나 상기 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제가 약제학적으로 허용가능한 담체에서 별도로 배치되어 별도 4-하이드록시아토목세틴 투약 제제 및 무스카린성 수용체 길항제 투약 제제를 형성하는, 조성물.

청구항 38

제 26 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 추가로 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 빌록사진, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제 (NSRI)를 포함하는, 조성물.

청구항 39

제 26 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 추가로 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 덱스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 벤라팍신, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비-선택적 재흡수 억제제 (NNRI)를 포함하는, 조성물.

청구항 40

제 26 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴이 약 20 내지 약 100 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 41

제 26 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 4-하이드록시아토목세틴이 약 25 내지 약 75 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 42

제 26 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 추가로 레복세틴을 포함하는, 조성물.

청구항 43

제 26 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 추가로 졸피뎀, 조피클론, 에스조피클론, 트라조돈, 잘레플론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 자이렘으로 이루어지는 군으로부터 선택된 수면제를 포함하는, 조성물.

청구항 44

제 26 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한, 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 상기 병태가 수면 무호흡증 또는 단순 코골이인, 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 상기 병태가 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)인, 조성물.

청구항 47

제 44 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 비-완전 의식 상태인, 조성물.

청구항 48

제 47 항에 있어서, 상기 비-완전 의식 상태가 수면인, 조성물.

청구항 49

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수

용체 길항제를 포함하는, 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI).

청구항 50

4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제를 포함하는, 키트.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한, 키트.

청구항 52

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법으로서,

무스카린성 수용체 작용제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계; 및

4-하이드록시아토목세틴의 유효량으로 상기 대상체의 노르에피네프린 수송체 (NET)를 생체 내에서 조정하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 무스카린성 수용체 길항제가 옥시부티닌을 포함하는, 방법.

청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 실질적으로 순수한 (R)-옥시부티닌인, 방법.

청구항 55

제 53 항에 있어서, 상기 옥시부티닌이 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본원은 2018년 10월 31일 출원된 미국 가출원 62/753,420에 대하여 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 우선권을 주장한다. 본원의 개시내용은 본원의 개시내용의 일부로 간주되고 이로써 그 전체가 참고로 편입된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제를 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 수면 무호흡증의 치료 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] **배경**

[0006] 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)은 수면 동안 인두 기도의 허탈에 의해 야기된 흔한 장애이다. OSA는 심각한 건강 결과를 가질 수 있다.

발명의 내용

[0007] **개요**

[0008] 본 발명의 일 양태는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법으로서, (i) 4-하이드록시아토목세틴; 및 (ii) 무스카린성 수용체 길항제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명의 이 양태의 구현예는 하기 선택적 특징부 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 무스카린

성 수용체 길항제는 옥시부티닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 실질적으로 순수한 (R)-옥시부티닌이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물이다. 일부 구현예에서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량은 약 25 % 초과 (예를 들면, 약 50 % 초과 또는 약 75 % 초과)이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 속방형 제형이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 서방형 제형이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 약 2 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 예를 들어, 옥시부티닌은 속방형 제형일 수 있고 약 2.5 내지 약 10 mg의 양으로 존재할 수 있다. 또는 예를 들어, 옥시부티닌은 서방형 제형일 수 있고 약 5 내지 약 15 mg의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 아메달린(Amedalin), 아토목세틴(Atomoxetine), CP-39,332, 달레달린(Daledalin), 에디복세틴(Edivoxetine), 에스레복세틴(Esreboxetine), 로르탈라민(Lortalamine), 니속세틴(Nisoxetine), 레복세틴(Reboxetine), 탈로프람(Talopram), 탈수프람(Talsupram), 탄다민(Tandamine), 빌록사진(Viloxazine) 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제 (NSRI)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 아미트립틸린(Amitriptiline), 아목사핀(Amoxapine), 부프로피온(Bupropion), 시클라진돌(Ciclazindol), 데시프라민(Desipramine), 데스벤라팍신(Desvenlafaxine), 덱스메틸페니데이트(Dexmethilphenidate), 디에틸프로피온(Diethylpropion), 독세핀(Doxepin), 둘록세틴(Duloxetine), 이미프라민(Imipramine), 레보밀나시프란(Levomilnacipran), 마니팍신(Manifaxine), 마프로틸린(Maprotiline), 메틸페니데이트(Methylphenidate), 밀나시프란(Milnacipran), 네파조돈(Nefazodone), 노르트립틸린(Nortriptyline), 펜디메트라진(Phendimetrazine), 프로트립틸린(Protryptyline), 라다팍신(Radafaxine), 타펜타돌(Tapentadol), 테닐록사진(Teniloxazine), 벤라팍신(Venlafaxine), 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비-선택적 재흡수 억제제 (NNRI)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 레복세틴의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 졸피뎀, 조피클론, 에스조피클론, 트라조돈, 잘레플론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 자이렘으로 이루어지는 군으로부터 선택된 수면제의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴은 약 20 내지 약 100 mg (예를 들면, 약 25 내지 약 75 mg)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증 또는 단순 코골이이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비-완전 의식 상태 (예를 들면, 수면)이다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 단일 조성물로 투여된다. 일부 구현예에서, 단일 조성물은 경구 투여 형태 (예를 들면, 시럽, 환제, 정제, 구내정, 캡슐, 또는 패치)이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태는 4-하이드록시아토목세틴; 및 약제학적으로 허용가능한 담체에서 배치된 무스카린성 수용체 길항제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명의 이 양태의 구현예는 하기 선택적 특징부 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 무스카린성 수용체 길항제는 옥시부티닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 실질적으로 순수한 (R)-옥시부티닌이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물이다. 일부 구현예에서, (S)-옥시부티닌에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량은 약 25 % 초과 (예를 들면, 약 50 % 초과 또는 약 75 % 초과)이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 속방형 제형이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 서방형 제형이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 약 2 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 예를 들어, 옥시부티닌은 속방형 제형일 수 있고 약 2.5 내지 약 10 mg의 양으로 존재할 수 있다. 또는 예를 들어, 옥시부티닌은 서방형 제형일 수 있고 약 5 내지 약 15 mg의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 약제학적으로 허용가능한 담체에서 함께 배치되어 단일 복용량 제제를 형성한다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 약제학적으로 허용가능한 담체에서 별도로 배치되어 별도 4-하이드록시아토목세틴 투약 제제 및 무스카린성 수용체 길항제 투약 제제를 형성한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달레달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로르탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민, 빌록사진, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제 (NSRI)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 덱스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테닐록사진, 벤라팍신, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비-선택적 재흡수 억제제 (NNRI)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로 레복세틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로 졸피뎀, 조피클론, 에스조피클론, 트라조돈, 잘레플론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 자이렘으로 이루어지는 군으로부터 선택된 수면제를 포함한다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세

틴은 약 20 내지 약 100 mg (예를 들면, 약 25 내지 약 75 mg)의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 조성물은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한 것이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증 또는 단순 코골이이다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비-완전 의식 상태 (예를 들면, 수면)이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제를 제공한다.

[0013] 본 발명의 더욱 또 다른 양태는 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 키트는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체 치료에서 사용을 위한 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법으로서, 무스카린성 수용체 길항제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계; 그리고 4-하이드록시아토목세틴의 유효량으로 생체내 대상체의 노르에피네프린 수송체 (NET)를 조정하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0015] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자 중 한명에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 재료는 본 발명에서 사용을 위하여 본원에 기재되고; 당업계에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료는 또한 사용될 수 있다. 재료, 방법, 및 실시예는 단지 실례적이고 제한되기 위한 것이 아니다. 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 기재사항, 및 다른 참고문헌은 그 전체가 참고로 편입된다. 상충의 경우에, 정의를 포함하는, 본 명세서가 지배할 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 특징부 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면, 그리고 청구항으로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017] **도면의 간단한 설명**

하기 도면은 예의 방식으로 제공되고 청구된 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

도 1. 폐쇄성 무호흡증의 그래픽 실례. 최상부 채널은 수면의 뇌파도 (EEG) 패턴을 도시한다. 다음의 채널은 공기 흐름를 나타낸다. 다음의 3개 채널은 흉곽 및 복부의 움직임 그리고 식도 압력의 변화에 의한 환기장치 활동을 도시하고, 이들 모두는 호흡 근육의 수축을 반영한다. 마지막 채널은 옥시헤모글로빈 포화를 표시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **상세한 설명**

[0019] 인간에서, 인두 기도 영역은 골 또는 연골 지지체가 없고, 근육에 의해 개방 유지된다. 이들 근육이 수면 동안 이완되는 경우, 인두가 허탈하여 공기 흐름의 중지를 초래할 수 있다. 도 1에서 도시된 바와 같이, 식도 압력 변화의 증가로 나타난 바와 같이 폐색을 극복하기 위해 환기 노력이 지속되고 증가한다. 흉곽 및 복부 움직임은 폐쇄된 기도에 대해 횡경막이 수축한 결과로서 반대 방향이어서, 복벽이 밖으로 확장하게 하고 흉벽이 안으로 함몰하게 한다.

[0020] 호흡을 위한 노력이 증가하면 EEG (도 1) 상에 시각화되는 것처럼 수면으로부터 각성되어, 기도를 개방시키고 정상 호흡을 재개시킨다. 무호흡 동안의 공기 흐름의 부족은 또한, 옥시헤모글로빈 포화의 저하로 나타난 바와 같이 저산소증을 야기시킨다 (도 1). 중증도는, 수면의 시간 당 발생하는 무호흡 (적어도 10 초 동안 호흡 중지) 및 저호흡 (공기 흐름 및 산소 포화의 감소)의 조합된 평균 수인, 무호흡-저호흡 지수 (AHI)를 사용하여 일반적으로 측정된다 (Ruehland 등, The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0021] OSA의 엄격한 정의가 사용되는 경우 (AHI > 시간당 15 이벤트 또는 낮에 졸면서 AHI > 시간당 5 이벤트), 추정 유병률은 남성에서 대략 15 퍼센트이고 여성에서 5 퍼센트이다. 미국에서 3천만 개인이 OSA를 갖는 것으로 추정되고, 이들 중 대략 6백만명이 진단되었다. 미국에서 OSA의 유병률은 노화 및 비만률 증가로 인해 증가하는 것으로 보인다. OSA는, 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 자동차 사고, 직장 사고 및 피로/생산성 상실을 포함하는, 주요 동반이환 및 경제적 비용과 연관된다. (Young 등, WMJ 2009; 108:246; Peppard 등, Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

[0022] 현재 선도하는 치료는 지속적 기도 양압술 (CPAP)이다. CPAP는 사실상 모든 환자에서 효과적이고, 진단된 환자

의 대략 85%는 치료되지만, 이행도가 낮다. 환자는 CPAP가 불편하고 종종 견딜 수 없다고 느끼고; 환자의 적어도 30% (최대 80%)는 정기적으로 순응하지 않고 따라서 치료되지 않는다 (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). 성공률이 다양한 다른 치료 양상은 구강 기구 (10%) 및 수술 (5%)을 포함하지만, 어느 것도 일반 대중에 걸쳐서 효과적인 것 같지 않다. 약리학적 치료가 현재까지 효과적인 것으로 나타나지 않았다.

[0023] 수면중인 인간에서 인두 근육을 활성화시키는 약을 위한 연구는 좌절되는 중이었고; 제제 예컨대 세로토닌 재흡수 억제제, 3환식 항울제, 및 진정제는 인간에서 모두 테스트되었고 OSA 중증도 감소에 무효인 것으로 나타났다. 예를 들면, Proia 및 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) 참고.

[0024] **치료의 방법**

[0025] 본원에 기재된 방법은 수면 동안 인두 기도 근육 허탈과 연관된 장애의 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 장애는 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA) 또는 단순 코골이이다. 일반적으로, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이 4-하이드록시아토목세틴 노르에피네프린 재흡수 억제제 및 옥시부티닌 무스카린성 수용체 길항제의 치료적으로 유효량을, 그러한 치료가 필요한 대상체 또는 치료가 필요한 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 본 맥락에서 사용된 바와 같이, "치료하다"는 인두 기도 허탈과 연관된 장애의 적어도 하나의 증상을 호전시키는 것을 의미한다. 종종, 수면 동안 인두 기도 허탈은 코골이 및/또는 호흡하기의 중단 (무호흡 또는 저호흡), 수면으로부터의 각성, 및 감소된 산소공급 (저산소혈증)을 초래하고; 그래서, 치료는 코골이, 무호흡/저호흡, 수면 분절화, 및 저산소혈증에서 감소를 초래할 수 있다. OSA를 가진 대상체의 치료를 위하여 본원에 기재된 화합물의 치료적으로 유효량의 투여는 감소된 AHI를 초래할 것이다.

[0027] 유효량은 하나 이상의 투여, 도포 또는 복용량으로 투여될 수 있다. 조성물은 1일당 1회 이상 내지 1주당 1회 이상 투여될 수 있고; 매 2일 1회를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일 투여된다. 숙련가는 특정 인자가, 비제한적으로 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 일반 건강 및/또는 성별, 그리고 존재하는 다른 질환을 포함하는, 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 복용량 및 타이밍에 영향을 미칠 수 있음을 인식할 것이다. 게다가, 본원에 기재된 치료적 화합물의 치료적으로 유효량으로 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0028] 치료적 화합물 (즉, 단일 조성물로 또는 별도 조성물로, 4-하이드록시아토목세틴 및 옥시부티닌)의 복용량, 독성 및 치료적 효능은, 예를 들면, LD50 (인구의 50%에 치명적인 용량) 및 ED50 (인구의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위하여, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차로 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이 용량 비는 치료적 지수이고 비 LD50/ED50로서 표현될 수 있다.

[0029] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용을 위하여 다양한 복용량 제형화에서 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 복용량은 바람직하게는 거의 독성이 없는 ED50을 포함하는 다양한 순환 농도 내에 있다. 복용량은 이용된 복용량 형태 그리고 활용된 투여의 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용된 임의의 화합물의 경우, 치료적으로 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정된 경우 IC50을 포함하는 순환 혈장 농도 (즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 테스트 화합물의 농도)를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더욱 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장내 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정될 수 있다.

[0030] 일부 구현예에서, 본 방법은 20-100 mg 4-하이드록시아토목세틴의 용량 (또는 또 다른 NRI와 조합으로 이의 용량 등가물) 및 2-15 mg 옥시부티닌 (라세미 혼합물)의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은, 예를 들면, 수면 시간 15-60, 예를 들면, 15-25, 20-30, 또는 20-45 분 전에 75 mg 4-하이드록시아토목세틴 /6 mg 옥시부티닌; 50 mg 4-하이드록시아토목세틴 /4 mg 옥시부티닌; 또는 25 mg 4-하이드록시아토목세틴 /3 mg 옥시부티닌을 투여하는 단계를 포함한다.

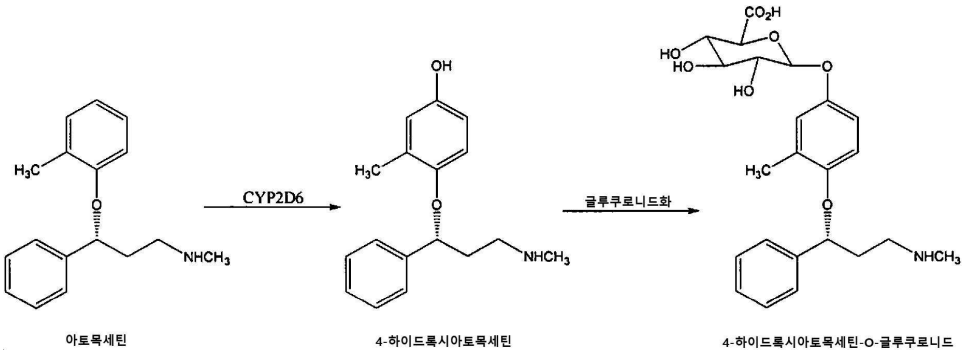
[0031] 다른 구현예에서, 본 방법은 20-100 mg 4-하이드록시아토목세틴의 용량 (또는 또 다른 NRI와 조합으로 이의 용량 등가물) 및 2-15 mg (R)-옥시부티닌의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은, 예를

들면, 수면 시간 15-60, 예를 들면, 15-25, 20-30, 또는 20-45 분 전에 75 mg 4-하이드록시아토목세틴 /6 mg (R)-옥시부티닌; 50 mg 4-하이드록시아토목세틴 /4 mg (R)-옥시부티닌; 또는 25 mg 4-하이드록시아토목세틴 /3 mg (R)-옥시부티닌을 투여하는 단계를 포함한다.

[0032] **약제학적 조성물 및 투여 방법**

[0033] 본원에 기재된 방법은 활성 성분으로서 옥시부티닌 (예를 들면, N-데세틸옥시부티닌)을 포함하는 무스카린성 수용체 길항제 및 4-하이드록시아토목세틴을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 포함한다. 4-하이드록시아토목세틴 노르에피네프린 재흡수 억제제 및 옥시부티닌 무스카린성 수용체 길항제는 단일 조성물로 또는 별도 조성물로 투여될 수 있다.

[0034] 일부 구현예에서, 아토목세틴은 시토크롬 2D6에 의해 대사되어 4-하이드록시아토목세틴을 형성한다. 4-하이드록시아토목세틴 대사물질은 모체 아토목세틴과 유사한 반응성 및 생리학적 반응을 증명한다. 4-하이드록시아토목세틴은 그 다음 후속적으로 글루쿠로니드화되어 4-하이드록시아토목시틴-O-글루쿠로니드를 형성할 수 있고 신체로부터 소변으로 제거될 수 있다. 아래 반응식 1은 인간내 아토목세틴의 예시적 대사성 경로를 실례한다.

[0035] 

아토목세틴 4-하이드록시아토목세틴 4-하이드록시아토목세틴-O-글루쿠로니드

[0036] 반응식 1

[0037] 4-하이드록시아토목세틴을 환자에게 투여하는 단계는 몇몇 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 4-하이드록시아토목세틴이 시토크롬 2D6 효소에 의해 추가 대사작용에 전형적으로 적용되지 않기 때문에, 추가의 아토목세틴 대사물질의 다양성은 4-하이드록시아토목세틴의 농도 및 전달이 환자 집단에 걸쳐서 더욱 균일한 것으로 예상될 수 있도록 감소된다. 환자 집단에 걸쳐서 4-하이드록시아토목세틴의 개선된 전달 및 혈액 농도는 OSA 및 인두기도 허탈에 더욱 양호한 치료적 반응을 가진 환자를 제공하는 개선된 투약 레지멘으로 이어질 수 있다.

[0038] 일부 구현예에서, 반응식 1에서 제공된 바와 같이, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용된 4-하이드록시아토목세틴은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-4-하이드록시아토목세틴 또는 (R)-N-메틸-3-페닐-3-(o-톨릴옥시)프로판-1-아민이다. 다른 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴은 (R)-4-하이드록시아토목세틴 및 (S)-4-하이드록시아토목세틴의 혼합물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-4-하이드록시아토목세틴을 포함하는 조성물은 ≥80%, ≥90%, ≥95%, ≥98%, ≥99%, ≥99.5%, ≥99.8% 또는 ≥99.9%의 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-4-하이드록시아토목세틴의 거울상이성질체성 과량을 가질 수 있다.

[0039] 예시적 추가의 노르에피네프린 재흡수 억제제 (NRI)는 선택적 NRI 아메달린 (UK-3540-1), 아토목세틴 (Strattera), CP-39,332, 달레달린 (UK-3557-15), 에디복세틴 (LY-2216684), 에스레복세틴, 로르탈라민 (LM-1404), 니속세틴 (LY-94,939), 레복세틴 (Edronax, Vestra), 탈로프람 (Lu 3-010), 탈수프람 (Lu 5-005), 탄다민 (AY-23,946), 빌록사진 (Vivalan), 및 이들의 조합을 포함한다.

[0040] 일부 구현예에서, 노르에피네프린 재흡수 억제제 (NRI)는 추가로, 예를 들어, 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 덱스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신 (GW-320,659), 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진(Phenmetrazine), 프로트립틸린, 라다팍신 (GW-353,162), 타펜타돌 (Nucynta), 테닐록사진 (Lucelan, Metatone), 벤라팍신, 및 이들의 조합을 포함하는, 비-선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (NNRI)를 포함한다.

[0041] 일부 구현예에서, 노르에피네프린 재흡수 억제제는 4-하이드록시아토목세틴이다.

[0042] 옥시부티닌은 항무스카린성 약물 및 무스카린성 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, 옥시부티닌은 거울상이성질체가 약 동등 화학양론적 양으로 존재하는 (R)-옥시부티닌 및 (S)-옥시부티닌의 라세미 혼합물이다. 본원에 기재된 바와 같이, 옥시부티닌 거울상이성질체의 혼합물을 포함하는 조성물은 이의 거울상이성질체성 쌍 (즉, (S)-옥시부티닌)에 비해 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량을 추가로 포함할 수 있다. 이들 혼합물에서 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량은 ≥10%, ≥20%, ≥25%, ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥60%, ≥70%, ≥75%, ≥80%, 또는 ≥90%일 수 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 무스카린성 수용체 길항제는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-옥시부티닌이다. 본원에 기재된 바와 같이, 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-옥시부티닌을 포함하는 조성물은 ≥80%, ≥90%, ≥95%, ≥98%, ≥99%, ≥99.5%, ≥99.8% 또는 ≥99.9%의 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-옥시부티닌의 거울상이성질체성 과량을 가질 수 있다.

[0044] 약제학적 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 술어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는, 약제학적 투여와 상용성인, 염수, 용매, 분산매, 코팅물, 항균 및 항진균 제제, 등장성 및 흡수 지연 제제, 및 기타 등등을 포함한다. 보조 활성 화합물, 예를 들면, 졸피뎀, 조피클론, 에스조피클론, 트라조돈, 잘레플론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈, 및 자이렘을 포함하는 수면제는 조성물에 또한 편입될 수 있다. 일부 구현예에서, OSA를 갖는 환자는, 아토목세틴 및/또는 4-하이드록시아토목세틴에 의해 악화될 수 있는, 낮은 각성 역치를 갖는다. 환자가 아토목세틴 및/또는 4-하이드록시아토목세틴의 사용에 의해 야기되거나 개악된 낮은 각성 역치를 갖는 그러한 구현예에서, 수면제는 보조 활성 화합물로서 사용되어 OSA, 인두 기도 허탈, 또는 이의 조합을 갖는 환자의 각성 역치를 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 각성 역치는 수면다원검사 (PSG)로 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 4-하이드록시아토목세틴, 무스카린성 수용체 길항제, 및 수면제를 포함한다. 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법은 (i) 4-하이드록시아토목세틴; (ii) 무스카린성 수용체 길항제, 및 (iii) 수면제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0045] 일부 구현예에서, 본 방법은 20-100 mg 4-하이드록시아토목세틴의 용량, 2-15 mg 옥시부티닌 (즉, 무스카린성 수용체 길항제)의 용량, 및 0.5-15 mg 졸피뎀의 용량 (또는 또 다른 수면제의 이의 용량 등가물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은, 예를 들면, 수면 시간 15-60, 15-25, 20-30, 또는 20-45 분 전에 75 mg 4-하이드록시아토목세틴/6 mg 옥시부티닌/10 mg 졸피뎀; 75 mg 4-하이드록시아토목세틴/5 mg 옥시부티닌/10 mg 졸피뎀; 75 mg 4-하이드록시아토목세틴/4.5 mg 옥시부티닌/5 mg 졸피뎀; 50 mg 4-하이드록시아토목세틴/4 mg 옥시부티닌/3.5 mg 졸피뎀; 또는 25 mg 4-하이드록시아토목세틴/3 mg 옥시부티닌/1.75 mg 졸피뎀을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 수면제는 약 0.5 내지 약 15 mg, 약 0.5 내지 약 10 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 0.5 내지 약 3.5 mg, 또는 약 0.5 내지 약 1.75 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴, 무스카린성 수용체 길항제 (예를 들면, 옥시부티닌), 및 수면제는 단일 조성물, 예를 들어, 시럽, 환제, 정제, 캡슐, 또는 패치 형태의 경구 투여로 투여된다.

[0046] 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여의 경로와 상용성이도록 전형적으로 제형화된다. 투여의 경로의 예는 전신 경구 또는 경피 투여를 포함한다.

[0047] 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 적당한 약제학적 조성물의 제형화 방법은 당업계에서 공지되고, 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; 및 the books in the series Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY)를 참고한다. 예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 치료적 투여의 목적을 위하여, 활성 화합물(들)은 부형제와 혼입될 수 있고 환제, 정제, 구내정, 또는 캡슐, 예를 들면, 젤라틴 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 약제학적으로 상용성 결합 제제, 및/또는 보조제 재료는 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 구내정 및 기타 등등은 임의의 하기 성분, 또는 유사한 성격의 화합물: 결합제 예컨대 미세결정성 셀룰로스, 트래거캔스 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해 제제 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미 제제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 방향 제제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오랜지 방향물을 함유할 수 있다.

[0048] 일부 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에서 함께 배치되어 단일 복용량 제제를 형성한다. 단일 복용량 제제는 4-하이드록시아토목세틴, 무스카

린성 수용체 길항제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 다른 구현예에서, 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에서 별도로 분배되어 별도 4-하이드록시아토목세틴 투약 제제 및 무스카린성 수용체 길항제 투약 제제를 형성한다. 별도 4-하이드록시아토목세틴 및 무스카린성 수용체 길항제 투약 제제는 임의 조합으로 사용되어 인두 기도 허탈과 연관된 병태, 수면 무호흡증, 또는 이들의 조합을 갖는 대상체에게 치료를 제공할 수 있다.

[0049] 본원에 기재된 바와 같이 화합물의 한쪽 또는 양쪽 (즉, 4-하이드록시아토목세틴 노르에피네프린 재흡수 억제제 및 옥시부티닌 무스카린성 수용체 길항제의 한쪽 또는 양쪽)의 전신 투여는 또한 경피 수단, 예를 들면, 피부에 도포되도록 패치, 젤, 또는 로션을 사용하여 실시될 수 있다. 경피 투여의 경우, 표피 장벽의 침투에 적절한 침투제는 제형에서 사용될 수 있다. 그러한 침투제는 일반적으로 당업계에서 공지된다. 예를 들어, 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계에서 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 고약, 젤, 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 젤 및/또는 로션은 개별 향낭으로, 또는 매일 적용되는 계량된 용량 펌프를 통해 제공될 수 있고; 예를 들면, Cohn 등, Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90을 참고한다.

[0050] 일 구현예에서, 치료적 화합물은 신체로부터 신속 제거에 대해 치료적 화합물, 예컨대 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는, 제어 방출 제형을 보호할 담체와 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 그러한 제형은 표준 기법을 사용하여 제조될 수 있거나, 예를 들면, Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 수득될 수 있다. 리포좀성 현탁액은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811에서 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 무스카린성 수용체 길항제의 유효량을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계, 그리고 4-하이드록시아토목세틴의 유효량으로 생체내 대상체의 노르에피네프린 수송체 (NET)를 조정하는 단계를 포함한다. 4-하이드록시아토목세틴은, 특정 뇌 영역 예컨대 전전두엽 피질에서 도파민의 재흡수 억제와 함께 뇌 전반에 걸쳐 노르에피네프린의 재흡수를 예방하는, 시냅스전 노르에피네프린 수송체를 억제시킬 수 있는 노르에피네프린 (노르아드레날린) 재흡수 억제제이다.

[0052] 약제학적 조성물은 본원에 기재된 방법에서 투여 또는 사용을 위한 지침과 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0053] **실시예**

[0054] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 기재되며, 하기 실시예는 청구항에서 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0055] **실시예 1. 4-하이드록시아토목세틴 및 라세미 옥시부티닌을 이용하는 파일럿 연구**

[0056] 건강한 인간 개체에서, 이설근 활동성에 관한 항무스카린성 약물 옥시부티닌 5 mg (라세미 혼합물)과 조합으로, 선택적 노르아드레날린성 재흡수 억제제, 4-하이드록시아토목세틴 80 mg의 효과는 파일럿 연구에서 측정된다.

[0057] 환자의 제 1 그룹은 4-하이드록시아토목세틴 80 mg 및 옥시부티닌 5 mg의 조합으로 주어진다. 환자의 제 2 그룹은 위약으로 주어진다. 이설근 활동성 (최대의 백분율로서 정량화된, EMG_{GG})은 조용한 불면 동안 측정된다. 단일 호흡의 각 피크 EMG_{GG}는 측정되고 상응하는 후두개 압력에 대해 플롯팅된다. 또한, EMG_{GG}는 안정한 NREM 수면 동안 측정된다.

[0058] 위약 밤으로 수면 동안 EMG_{GG} 활동성에서 가변적이지만 명확한 감소가 있을 것 그리고, 대조적으로, 환자가 4-하이드록시아토목세틴 + 옥시부티닌을 투여받은 경우에는 인두 근육 활동성에서 수면-관련된 감소가 부분적으로 또는 완전히 예방될 것이 예상된다.

[0059] 위약과 비교하여, 테스트된 약물이 NREM 수면 동안 훨씬 더 높은 EMG_{GG} 활동성을 산출할 것이 예상된다. 테스트된 약물을 투여하였던 경우 REM 수면을 나타내는 그들 대상체에 대하여 REM 수면 동안 약물이 효과적일 것이 또한 예상된다.

[0060] **실시예 2. 4-하이드록시아토목세틴 및 라세미 옥시부티닌을 사용하는 교차 연구**

[0061] 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA) 인간 환자에서 위약-제어된, 이중-맹검된, 무작위화된, 교차 시험은 수행된다. 참가자들은 수면 30 분 전에 무작위화된 순서로 치료 (4-하이드록시아토목세틴 80 mg + 옥시부티닌 5 mg) 또는 위약을 받는다. 4-하이드록시아토목세틴 및 옥시부티닌의 조합은 무호흡 저호흡 지수를 감소시키는 것으로 예상되고 모든 환자는 OSA 중증도에서 개선을 경험하는 것으로 예상된다. 예상된 추가의 혜택은 환기 구동에서의 증가까지 증가된 이설균 응답성, 개선된 상기도 근육 활동성, 개선된 환기, 증가된 산소 수준 (SaO_2), 증가된 총 수면 시간 및 개선된 수면 효율이다.

[0062] **실시예 3. 4-하이드록시아토목세틴 및 (R)-옥시부티닌을 사용하는 파일럿 연구**

[0063] 건강한 인간 개체에서, 이설근 활동성에 관한 항무스카린성 약물 (R)-옥시부티닌 5 mg과 조합으로, 선택적 노르아드레날린성 재흡수 억제제, 4-하이드록시아토목세틴 80 mg의 효과는 파일럿 연구에서 측정된다.

[0064] 환자의 제 1 그룹은 4-하이드록시아토목세틴 80 mg 및 (R)-옥시부티닌 5 mg의 조합으로 주어진다. 환자의 제 2 그룹은 위약으로 주어진다. 이설근 활동성 (최대의 백분율로서 정량화된, EMG_{GG})는 조용한 불면 동안 측정된다. 단일 호흡의 각 피크 EMG_{GG}는 측정되고 상응하는 후두개 압력에 대해 플롯팅된다. 또한, EMG_{GG}는 안정한 NREM 수면 동안 측정된다.

[0065] 위약 밤으로 수면 동안 EMG_{GG} 활동성에서 가변적이지만 명확한 감소가 있을 것 그리고, 대조적으로, 환자가 4-하이드록시아토목세틴 + (R)-옥시부티닌 투여되는 경우, 인두 근육 활동성에서 수면-관련 감소가 부분적으로 또는 완전히 예방될 것이 예상된다.

[0066] 위약과 비교하여, 테스트된 약물이 NREM 수면 동안 훨씬 더 높은 EMG_{GG} 활동성을 산출할 것이 예상된다. 테스트된 약물을 투여하였던 경우 REM 수면을 나타내는 그들 대상체에 대하여 REM 수면 동안 약물이 효과적일 것이 또한 예상된다.

[0067] **실시예 4. 4-하이드록시아토목세틴 및 (R)-옥시부티닌을 사용하는 교차 연구**

[0068] 폐쇄성 수면 무호흡증 (OSA) 인간 환자에서 위약-제어된, 이중-맹검된, 무작위화된, 교차 시험은 수행된다. 참가자는 수면 30 분 전에 무작위화된 순서로 치료 (4-하이드록시아토목세틴 80 mg + (R)-옥시부티닌 5 mg) 또는 위약을 받는다. 4-하이드록시아토목세틴 및 (R)-옥시부티닌의 조합은 무호흡 저호흡 지수를 감소시키는 것으로 예상되고 모든 환자는 OSA 중증도에서 개선을 경험할 것으로 예상된다. 예상된 추가의 혜택은 환기 구동에서의 증가까지 증가된 이설균 응답성, 개선된 상기도 근육 활동성, 개선된 환기, 증가된 산소 수준 (SaO_2), 증가된 총 수면 시간 및 개선된 수면 효율이다.

[0069] **참고문헌**

[0070] 1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217¬39.

[0071] 2. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). Sleep Med Rev 2003;7:81-99.

[0072] 3. Kribbs NB, Pack Al, Kline LR, 등. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. The American review of respiratory disease 1993;147:887-95.

[0073] 4. Chan E, Steenl 및 HW, Liu H, Homer RL. Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states. American journal of respiratory and critical care medicine 2006;174:1264-73.

[0074] 5. Grace KP, Hughes SW, Homer RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:311-9.

[0075] 6. Kubin L, Davies RO, Pack AI. Control of Upper Airway Motoneurons During REM Sleep. News Physiol Sci 1998;13:91-7.

[0076] 7. Sood S, Morrison JL, Liu H, Horner RL. Role of endogenous serotonin in modulating genioglossus muscle activity in awake and sleeping rats. American journal of respiratory and critical care medicine

2005;172:1338-47.

[0077] 8. Sood S, Raddatz E, Liu X, Liu H, Homer RL. Inhibition of serotonergic medullary raphe obscurus neurons suppresses genioglossus and diaphragm activities in anesthetized but not conscious rats. J Appl Physiol (1985) 2006;100:1807-21.

[0078] 9. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1322-30.

[0079] 10. Sood S, Liu X, Liu H, Horner RL. Genioglossus muscle activity and serotonergic modulation of hypoglossal motor output in obese Zucker rats. J Appl Physiol (1985) 2007;102:2240-50.

[0080] 11. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. Chest 1991;100:416-21.

[0081] 12. Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. Sleep 1999;22:61-7.

[0082] 13. Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. Sleep 1999;22:1087-92.

[0083] 14. Lai YY, Kodama T, Siegel JM. Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone: an in vivo microdialysis study. J Neurosci 2001;21:7384-91.

[0084] 15. Grace KP, Hughes SW, Shahabi S, Horner RL. K+ channel modulation causes genioglossus inhibition in REM sleep and is a strategy for reactivation. Respir Physiol Neurobiol 2013;188:277-88.

[0085] 16. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:996-1004.

[0086] 17. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, Gautam S, Owens RL, Malhotra A, White DP. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2011;110:1627-1637.

[0087] 18. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler JP, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2013.

[0088] 19. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:645-658.

[0089] 20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-1904.

[0090] 21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. Jama 2000;283:1829-1836.

[0091] 22. Brooks D, Homer RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. J Clin Invest 1997;99:106-109.

[0092] 23. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. The New England journal of medicine 2000;342:1378-1384.

[0093] 24. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336:261-264.

[0094] 25. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. J Neurol 2000;247:41-47.

[0095] 26. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. Lancet 1994;344:643-645.

[0096] 27. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25.

[0097] 28. Redline S, Strauss ME, Adams N, Winters M, Roebuck T, Spry K, Rosenberg C, Adams K. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. Sleep 1997;20:160-167.

[0098] 29. Findley LI, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988;138:337-340.

[0099] 30. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, Malhotra A, Wellman A. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnea. J Physiol 2012;590:1199-1211.

[0100] 31. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: Role of loop gain. Respir Physiol Neurobiol 2008;162:144-151.

[0101] 32. Lai YY, Kodama T, Siegel JM. Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone: An in vivo microdialysis study. J Neurosci 2001;21:7384-7391.

[0102] **다른 구현예**

[0103] 본 발명이 이의 상세한 설명과 공동으로 기재된 동안, 첨부된 청구항의 범위에 의해 제한되는, 상기 설명이 본 발명의 범위를 실례하지만 제한하지 않기 위한 것임이 이해된다. 다른 양태, 이점, 및 수정은 하기 청구항의 범위 내에 있다.

도면

도면1

