(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117956959 A
(43)申请公布日 2024.04.30

(21)申请号 202280058855.2
(22)申请日 2022.08.30
(30)优先权数据
63/239,064 2021.08.31 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/041990 2022.08.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/034265 EN 2023.03.09
(71)申请人 爱普宁公司(特拉华)
地址 美国马塞诸塞州
(72)发明人 D·P·怀特 L·塔兰托-蒙特穆罗 R·法卡斯 L·G·米勒
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 李茂家 闫俊萍
(51)Int.Cl.
A61F 5/56(2006.01)
A61K 31/137(2006.01)
A61K 31/138(2006.01)
A61K 31/216(2006.01)
A61K 31/4035(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/46(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/5375(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书17页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物

(57)摘要

本文描述了通过施用去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合来治疗咽部气道塌陷(例如睡眠呼吸暂停)的方法。所述治疗还可包括施用毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和/或催眠药。

CN 117956959 A

1.一种治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。

3.如权利要求2所述的方法,其中所述NSRI选自由以下组成的组:氨甲达林、阿托莫西汀、CP-39,332、达来达林、依地西汀、恶泼西汀、氯他拉明、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明和维洛沙嗪,或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是选自由以下组成的组的去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI):阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、环拉嗪多、地昔帕明、去甲文拉法辛、右哌甲酯、安非拉酮、多塞平、度洛西汀、丙咪嗪、左旋米那普仑、马尼法辛、马普替林、哌醋甲酯、米那普仑、奈法唑酮、去甲替林、苯甲曲嗪、芬美曲嗪、丙替林、拉达法辛、他喷他多、替尼沙嗪和文拉法辛,或其药学上可接受的盐。

5.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是瑞波西汀或其药学上可接受的盐。

6.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法,所述方法还包括施用有效量的毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述MRA选自由以下组成的组:阿托品、丙胺太林、氨甲酰甲胆碱、索非那新、达非那新、托特罗定、非索罗定、曲司氯铵和奥昔布宁,或其药学上可接受的盐。

9.如权利要求7所述的方法,其中所述MRA选自由以下组成的组:辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、赛克立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、爱普杷嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,或其药学上可接受的盐。

10.如权利要求8所述的方法,其中所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

12.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20至约150mg的剂量施用。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25至约100mg的剂量施用。

14.如权利要求12-13中任一项所述的方法,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1至约15mg的剂量施用。

15.如权利要求14所述的方法,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的剂量施用。

16.如权利要求12-13中任一项所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5至约10mg的剂量施用。

17.如权利要求16所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约6mg的剂量施用。

18.如权利要求1-17中任一项所述的方法,所述方法还包括施用有效量的催眠药。

19.如权利要求18所述的方法,其中所述催眠药是曲唑酮或其药学上可接受的盐。

20.如权利要求18所述的方法,其中所述催眠药是唑吡坦或其药学上可接受的盐。

21.如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述NRI、MRA和/或催眠药以单一组合物施用。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述单一组合物呈口服施用形式。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述单一组合物呈立即释放配制物形式。

25.如权利要求24所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约20至约150mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约1至约15mg的剂量施用。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约25至约100mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约2至约10mg的剂量施用。

27.如权利要求25所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约20至约50mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约2至约10mg的剂量施用。

28.如权利要求25所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约50至约100mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约2至约10mg的剂量施用。

29.如权利要求23所述的方法,其中所述单一组合物呈控制释放配制物形式。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约20至约150mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约0.5至约10mg的剂量施用。

31.如权利要求30所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约25至约100mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约1至约5mg的剂量施用。

32.如权利要求30所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约20至约50mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约2至约6mg的剂量施用。

33.如权利要求30所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐并且以约50至约100mg的剂量施用,并且所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐并且以约2至约6mg的剂量施用。

34.如权利要求21-33中任一项所述的方法,其中所述单一组合物还包含药学上可接受的载体。

35.如权利要求21-34中任一项所述的方法,其中所述单一组合物在所述下颌前移装置(MAD)疗法开始之前施用。

36.如权利要求21-34中任一项所述的方法,其中所述单一组合物与所述下颌前移装置(MAD)疗法同时施用。

37.如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。

38.如权利要求37所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

39.如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。

41.如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中所述受试者处于非完全意识状态。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述非完全意识状态是睡眠。

43.一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和下颌前移装置(MAD),其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

44.一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、催眠药和下颌前移装置(MAD),其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

45.一种治疗组合,所述治疗组合包含(a)包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和药学上可接受的载体的药物组合物,和(b)下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

46.如权利要求45所述的治疗组合,所述治疗组合在所述药物组合物中还包含毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和/或催眠药。

47.一种阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

48.一种阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),其用于治疗睡眠呼吸暂停。

49.一种阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),其用于治疗打鼾。

用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年8月31日提交的美国临时申请第63/239,064号的优先权和权益,所述申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明提供了通过施用去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合来治疗咽部气道塌陷(例如睡眠呼吸暂停)的方法。

背景技术

[0004] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种由睡眠期间咽部气道塌陷引起的常见病症。OSA可能会造成严重的健康后果。

发明内容

[0005] 本发明的一个方面提供一种治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合。

[0006] 本发明的这一方面的实施方案可包括以下任选特征中的一者或多者。在一些实施方案中,NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。在一些实施方案中,NSRI选自由以下组成的组:氨甲达林(amedalin)、阿托莫西汀(atomoxetine)、CP-39,332、达来达林(daledalin)、依地西汀(edivoxetine)、恶泼西汀(esreboxetine)、氯他拉明(lortalamine)、尼索西汀(nisoxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、他洛普仑(talopram)、他舒普仑(talsupram)、坦达明(tandamine)和维洛沙嗪(viloxazine),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,NRI是选自由以下组成的组的去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI):阿米替林(amitriptiline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、环拉嗪多(ciclazindol)、地昔帕明(desipramine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、右哌甲酯(dexmethilphenidate)、安非拉酮(diethylpropion)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、丙咪嗪(imipramine)、左旋米那普仑(levomilnacipran)、马尼法辛(manifaxine)、马普替林(maprotiline)、哌醋甲酯(methylphenidate)、米那普仑(milnacipran)、奈法唑酮(nefazodone)、去甲替林(nortriptyline)、苯甲曲嗪(phendimetrazine)、芬美曲嗪(phenmetrazine)、丙替林(protryptyline)、拉达法辛(radafaxine)、他喷他多(tapentadol)、替尼沙嗪(teniloxazine)和文拉法辛(venlafaxine),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,NRI选自由阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和瑞波西汀或其药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,NRI是瑞波西汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在一些实施方案中,MRA选自由以下组成的组:阿托品(atropine)、丙胺太林(propantheline)、氨甲

酰甲胆碱(bethanechol)、索非那新(solifenacin)、达非那新(darifenacin)、托特罗定(tolterodine)、非索罗定(fesoterodine)、曲司氯铵(trospium)和奥昔布宁(oxybutynin),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,MRA选自由以下组成的组:辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、赛克立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、爱普杷嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用催眠药。在一些实施方案中,催眠药选自由以下组成的组:曲唑酮(trazodone)、唑吡坦(zolpidem)、右佐匹克隆(eszopiclone)、苯二氮卓类(benzodiazepine)、加巴喷丁(gabapentin)、噻加宾(tiagabine)和xyrem。在一些实施方案中,催眠药是曲唑酮。在一些实施方案中,催眠药是唑吡坦。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20至约150mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1至约15mg的剂量施用。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约5mg的剂量施用。在一些实施方案中,NRI、MRA和/或催眠药以单一组合物施用。在一些实施方案中,单一组合物呈口服施用形式。在一些实施方案中,所述口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。在一些实施方案中,单一组合物是立即释放配制物。在一些实施方案中,单一组合物是立即释放配制物,并且NRI以约20至约150mg的剂量施用,并且MRA以约1至约15mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是立即释放配制物,并且NRI以约25至约100mg的剂量施用,并且MRA以约2至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是立即释放配制物,并且NRI以约20至约50mg的剂量施用,并且MRA以约2至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是立即释放配制物,并且NRI以约40至约80mg的剂量施用,并且MRA以约2至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是控释配制物。在一些实施方案中,单一组合物是控释配制物,并且NRI以约20至约150mg的剂量施用,并且MRA以约0.5至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是控释配制物,并且NRI以约25至约100mg的剂量施用,并且MRA以约2至约6mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是控释配制物,并且NRI以约20至约50mg的剂量施用,并且MRA以约2至约6mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物是控释配制物,并且NRI以约40至约80mg的剂量施用,并且MRA以约2至约6mg的剂量施用。在一些实施方案中,单一组合物还包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中,单一组合物在开始下颌前移装置(MAD)疗法之前施用。在一些实施方案中,单一组合物与下颌前移装置(MAD)疗法同时施用。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。在一些实施方案中,受试者处于非完全意识状态。在一些实施方案中,非完全意识状态是睡眠。

[0007] 本发明的另一方面提供一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。一些实施方案还包含毒蕈碱受

体拮抗剂(MRA)和/或催眠药。

[0008] 本发明的另一方面提供一种治疗组合,所述治疗组合包含(a)包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和药学上可接受的载体的药物组合物,和(b)下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。在一些实施方案中,药物组合物还包含毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和/或催眠药。

[0009] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

[0010] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、催眠药(例如曲唑酮或唑吡坦或其药学上可接受的盐)、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

[0011] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗睡眠呼吸暂停。

[0012] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗打鼾。

[0013] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、催眠药(例如曲唑酮或唑吡坦或其药学上可接受的盐)、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗睡眠呼吸暂停。

[0014] 本发明的另一方面提供阿托莫西汀或其药学上可接受的盐、催眠药(例如曲唑酮或唑吡坦或其药学上可接受的盐)、以及下颌前移装置(MAD),用于治疗打鼾。

[0015] 除非另有定义,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有本发明所属的领域内的普通技术人员通常所理解相同的含义。本文描述了用于本发明的方法和材料;也可以使用本领域已知的其它合适的方法和材料。该材料、方法和实例仅是说明性的而不是旨在限制。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献均以全文引用的方式并入本文中。如有冲突,以本说明书(包括定义)为准。

[0016] 本发明的其它特征和优势将根据以下详细描述和附图以及根据权利要求而显而易知。

[0017] 附图简述

[0018] 以下附图是通过实例的方式提供的,并不旨在限制所要求保护的本发明的范围。

[0019] 图1是阻塞性呼吸暂停的图示。顶部通道示出睡眠的脑电图(EEG)图案。下一个通道代表气流。接下来的三个通道示出由胸腔和腹部的运动以及食道压力的变化所引起的呼吸机的努力,所有这些都反映了针对闭塞的上呼吸道的呼吸努力。最后一个通道指示氧合血红蛋白饱和度。

[0020] 图2是本文所述的MandADO研究设计的概述。

具体实施方式

[0021] 在人类中,咽部气道区域没有骨骼或软骨支撑,并且由肌肉保持打开。当这些肌肉在睡眠期间放松时,咽部会塌陷,从而导致气流停止。如图1所示,通气努力继续并增加以试图克服阻塞,表现为食管压力变化的增加。胸腔和腹部的运动方向相反,这是因为横膈膜对着阻塞的气道收缩,从而迫使腹壁向外扩张并且胸壁向内塌陷。

[0022] 增加呼吸的努力会导致从睡眠中觉醒,这可以在EEG上看到(图1),并且导致气道打开和正常呼吸的恢复。呼吸暂停期间缺乏气流也会导致缺氧,表现为氧合血红蛋白饱和度下降(图1)。严重程度通常使用呼吸暂停-呼吸不足指数(AHI)来衡量,该指数是每小时睡眠中发生的呼吸暂停(呼吸停止至少十秒)和呼吸不足(气流和氧饱和度降低)的平均次数的总和(Ruehland,WR等人,The new AASM criteria for scoring hypopneas:Impact on the apnea hypopnea index.SLEEP 2009;32(2):150-157)。

[0023] 图1是阻塞性呼吸暂停的图示。顶部通道示出睡眠的脑电图(EEG)图案。下一个通道代表气流。接下来的三个通道示出由胸腔和腹部的运动以及食道压力的变化所引起的通气的努力,所有这些都反映了针对闭塞的上呼吸道的呼吸努力。最后一个通道指示氧合血红蛋白饱和度。

[0024] 当使用严格的OSA定义(AHI>15个事件/小时或者AHI>5个事件/小时伴白天嗜睡)时,估计的患病率在男性中约为15%,并且在女性中约为5%。据估计,美国有3000万人患有OSA,其中约600万人已被诊断。由于老龄化和肥胖率的增加,美国OSA的患病率似乎正在增加。OSA与包括以下的主要合并症和经济损失相关:高血压、糖尿病、心血管疾病、机动车事故、工作场所事故和疲劳/生产力下降。(Young,T.等人,WMJ 2009;108:246;Peppard,PE.等人,Am JEpidemiol 2013;177:1006)。

[0025] 目前主要的治疗方法是持续气道正压通气(CPAP)。CPAP几乎在所有患者中都有效,并且大约85%确诊患者被开具了CPAP处方,但依从性较低。患者发现CPAP不舒服并且常常难以忍受;至少30%(至多80%)的患者通常不依从治疗,并且因此未接受治疗(Weaver,TE.Proc Am Thorac Soc.2008年2月15日;5(2):173-178)。其它成功率参差不齐的治疗方式包括口腔装置(oral appliance)(10%)和手术(5%),但这两种治疗方式均不太可能对普通人群有效。

[0026] 对激活睡眠中人类咽肌的药物的研究一直令人沮丧;诸如血清素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药和镇静剂的剂都已在人体中进行测试,并且被证明对降低OSA严重程度无效。参见例如Hudgel,DA.等人,Chest.1991年8月;100(2):416-21;Brownell LG.等人,N Engl JMed 1982,307:1037-1042;Sangal RB.等人,Sleep Med.2008年7月;9(5):506-10电子版2007年7月27日;Marshall,NS.等人Sleep 2008年6月;31(6):824-31;Eckert,DJ.等人,Clin Sci(Lond).2011年6月;120(12);505-14;Taranto-Montemurro,L.等人,Sleep 2017年2月1日;40(2):ZSW047。

[0027] 在最近的一项研究中,睡前服用阿托莫西汀和奥昔布宁的组合(称为“ato-oxy”)已被证明可减少各种严重程度患者的OSA。在一组未经选择的OSA患者中,施用一晚的ato-oxy组合减少了阻塞事件的数量,改善了夜间氧饱和度,并增强了颏舌肌的活动。概念验证试验中收集的数据表明,使用全身施用的具有特定神经递质概况的药物有可能改善或消除OSA。参见Taranto-Montemurro,L.等人,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年5月15日;199(10):1267-1276。

[0028] 仍需要进一步的疗法来治疗与咽部气道塌陷相关的病症,例如睡眠呼吸暂停。

[0029] 治疗方法

[0030] 本文所述的方法包括用于治疗与睡眠期间咽部气道肌肉塌陷相关的病症。在一些实施方案中,所述病症是睡眠呼吸暂停(例如阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA))或打鼾(例如单纯打鼾)。一般而言,所述方法包括向需要或已确定需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合。在一些实施方案中,治疗还包括施用毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和/或催眠药。在某些实施方案中,所述方法包括向需要或已确定需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的(i)阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和(ii)奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐与下颌前移装置(MAD)疗法的组合。在某些实施方案中,所述方法包括向需要或已确定需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的(i)阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和(ii)催眠药(例如曲唑酮或唑吡坦或其药学上可接受的盐)与下颌前移装置(MAD)疗法的组合。

[0031] 如本上下文中所使用,“治疗”意指改善与咽部气道塌陷相关的病症的至少一种症状。通常,睡眠期间咽部气道塌陷会导致打鼾和/或呼吸中断(呼吸暂停或呼吸不足)、从睡眠中觉醒和氧合减少(低氧血症);因此,治疗可减少打鼾、呼吸暂停/呼吸不足、睡眠碎片化和低氧血症。施用治疗有效量的本文所述的化合物来治疗患有OSA的受试者可导致AHI降低。OSA疾病和症状的测量可以例如通过多导睡眠描记术(PSG)来进行。

[0032] 一般而言,化合物的“有效量”是指足以引发所需生物反应,例如,足以治疗与咽部气道塌陷相关的疾患,例如,足以治疗睡眠呼吸暂停或打鼾的量。如本领域普通技术人员所理解,本发明化合物的有效量可根据诸如所需的生物学终点,化合物的药代动力学,所治疗的疾病,施用模式以及受试者的年龄、体重、健康和状况的因素而变化。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0033] 有效量可以一次或多次施用、施加或剂量施用。NRI、MRA和/或催眠药可每天施用一次或多次至每周施用一次或多次;包括每隔一天施用一次。在一些实施方案中,每天施用NRI、MRA和/或催眠药。在一些实施方案中,每天在睡眠时间之前,例如在即将睡眠时间之前或在睡眠时间之前15-60分钟施用NRI、MRA和/或催眠药。在一些实施方案中,每天在将MAD放置于受试者体内之前施用NRI、MRA和/或催眠药,例如在即将放置MAD之前或在放置MAD之前15-60分钟。在一些实施方案中,NRI、MRA和/或催眠药每天与已置于受试者体内的MAD同时施用。在一些实施方案中,NRI、MRA和/或催眠药作为单一组合物施用。在一些实施方案中,口服施用所述组合物。技术人员将理解,某些因素可能会影响有效治疗受试者所需的剂量和时间安排,包括但不限于疾病或病症的严重程度、先前的治疗、受试者的总体健康状况和/或年龄,以及存在的其它疾病。此外,用治疗有效量的本文所述的治疗化合物对受试者进行的治疗可以包括单次治疗或一系列治疗。

[0034] 如本文所用且除非另外规定,否则化合物的“治疗有效量”为足以在治疗疾病、病症或疾患方面提供治疗益处,或者足以延迟或最小化与疾病、病症或疾患相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指在治疗疾病、病症或疾患方面提供治疗益处的单独或与其它疗法组合的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或疾患的症状或原因,或者增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0035] 如本文所使用的,术语“受试者”和“患者”可互换使用。术语“受试者”和“患者”是指动物(例如,鸟,诸如鸡、鹌鹑或火鸡,或哺乳动物),具体地是“哺乳动物”,包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物(例如,猴、黑猩猩和

人),更具体地是人。在一个实施方案中,受试者是非人类动物,诸如农场动物(例如马、牛、猪或羊),或宠物(例如狗、猫、豚鼠或兔)。在一个优选的实施方案中,受试者是人类。

[0036] 如本文所用,“药学上可接受的”意指被或可被联邦或州政府监管机构或美国以外国家的相应机构批准,或者在美国药典或其它公认药典中列出用于动物,并且更尤其是用于人类。

[0037] “药学上可接受的盐”包括“药学上可接受的酸加成盐”和“药学上可接受的碱加成盐”。“药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性并且不是在生物学或其它方面不合需要的那些盐,所述盐是与无机酸以及有机酸形成的,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,而所述有机酸诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0038] “药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱的那些盐,诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。示例性盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括但不限于以下各者的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。示例性有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱以及咖啡因。(参见例如Berge,SM.等人,"Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,其以引用方式并入本文中)。

[0039] 如本文所用,术语“单位剂型”被定义为指化合物被施用于受试者的形式。具体地,单位剂型可以是例如丸剂、胶囊或片剂。在一些实施方案中,单位剂型是胶囊。在一些实施方案中,单位剂型是片剂。

[0040] 如本文所用,“固体剂型”意指呈固体形式的药物剂量,例如片剂、胶囊、颗粒剂、粉末、小袋、可复原粉末、干粉吸入剂和咀嚼片。

[0041] 对于本文公开的化合物,单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体、顺式/反式构象异构体和旋转异构体,以及它们的外消旋和非外消旋混合物在本发明的范围内。除非另有说明,否则本文公开的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。

[0042] 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和催眠药

[0043] 示例性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)包括选择性NRI,例如氨甲达林(UK-3540-1)、阿托莫西汀(Strattera)、CP-39,332、达来达林(UK-3557-15)、依地西汀(LY-2216684)、恶泼西汀、氯他拉明(LM-1404)、尼索西汀(LY-94,939)、瑞波西汀(Edronax、Vestra)、他洛普仑(Lu 3-010)、他洛普仑(Lu 5-005)、坦达明(AY-23,946)、维洛沙嗪(Vivalan);和非选择性NRI,例如阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、环拉嗪多、地昔帕明、去甲文拉法辛、右哌甲酯、安非拉酮、多塞平、度洛西汀、丙咪嗪、左旋米那普仑、马尼法辛(GW-320,659)、马普替林、哌醋甲酯、米那普仑、奈法唑酮、去甲替林、苯甲曲嗪、芬美曲嗪、普罗替林、拉达法辛(GW-353,162)、他喷他多(Nucynta)、替尼沙嗪(Lucelan、Metatone)和文拉法辛;以及其药学上可接受的盐。

[0044] 在一些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案

中,NRI是瑞波西汀或其药学上可接受的盐。

[0045] 阿托莫西汀是化学名称为(-)-N-甲基-3-苯基-3-(邻甲苯氧基)-丙胺的药用物质和其药用盐的通用名称。通过X射线衍射测定,阿托莫西汀是R(-)-异构体。在一些实施方案中,阿托莫西汀可为盐酸阿托莫西汀。

[0046] 在一些实施方案中,所述方法包括施用约20mg至约150mg剂量的阿托莫西汀或其药学上可接受的盐(或另一种NRI的剂量当量)。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约25mg至约100mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约40mg至约80mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约20mg至约50mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约50mg至约100mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约40mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约80mg。

[0047] 示例性毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)包括对M2受体具有活性的阿托品、丙胺太林、氨甲酰甲胆碱、索利那新、达非那新、托特罗定、非索罗定、曲司氯胺和奥昔布宁,和其药学上可接受的盐。其它示例性抗毒蕈碱剂包括辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、赛克立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、爱普杷嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,和其药学上可接受的盐。

[0048] 在一些实施方案中,毒蕈碱受体拮抗剂是奥昔布宁或(R)-奥昔布宁,或期药学上可接受的盐。如本文所用,(R)-奥昔布宁是指基本上不含奥昔布宁的其它立体异构体的(R)-奥昔布宁立体异构体。在一些实施方案中,毒蕈碱受体拮抗剂是非索罗定。

[0049] 奥昔布宁是化学名称为4-二乙氨基-2-丁炔基苯基环己基乙醇酸酯或4-(二乙氨基)丁-2-炔基2-环己基-2-羟基-2-苯基乙酸酯及其药学上可接受的盐的药物物质的通用名称。在各种实施方案中,奥昔布宁可以是R-和S-对映体的外消旋混合物,或分离的对映体,例如R-对映体。在各种实施方案中,奥昔布宁可以是奥昔布宁氯化物或(R)-奥昔布宁氯化物。

[0050] 在包括施用奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐(或另一种MRA)的方法中,奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量可为约0.5mg至约25mg(或其等效剂量的另一种MRA),或在一些实施方案中,约2mg至约15mg。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约2.5mg至约10mg(例如5mg)。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约0.5mg至约5mg,例如2.5mg。在一些实施方案中,奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约5mg。

[0051] 示例性催眠药包括苯二氮卓类,例如替马西泮(temazepam)、溴替唑仑(brotizolam)、氟西泮(flurazepam)、硝西泮(nitrazepam)和三唑仑(triazolam);环吡咯酮催眠药,例如唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)和艾司佐匹克隆(eszopiclone);加巴喷丁(gabapentin);曲唑酮(trazodone);苯海拉明(diphenhydramine);苏沃雷生(suvorexant);他司美琼(tasimelteon);雷美替胺(ramelteon);阿戈美拉汀(agomelatine);多虑平(doxepin);扎来普隆(zaleplon);多西拉敏(doxylamine);羟丁酸钠(sodium oxybate);和噻加宾(tiagabin),以及其药学上可接受的盐。

[0052] 在一些实施方案中,催眠药为曲唑酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,催眠药为唑吡坦或其药学上可接受的盐。

[0053] 下颌前移装置(MAD)

[0054] 下颌前移装置(MAD),包括下颌前移夹板(MAS)或下颌复位器具(MRA),通过使下颌向前突出从而改变下颌和舌头位置来防止上呼吸道塌陷。视频内窥镜检查和磁共振成像(MRI)引导的研究均已确定,这些设备主要增加腭咽水平的气道容积。气道空间大部分横向扩大,被认为是由于咽部与下颌支之间的软组织连接受到牵引。MAD还通过增加舌头和气道其它肌肉的肌肉活动来提高气道的强度和刚度。

[0055] MAD的设计和复杂程度差异很大。变量包括可调整性、定制的性质或程度以及所使用的材料;并且它们不相互排斥。

[0056] 在一些实施方案中,MAD是煮沸式(boil and bite)MAD、一件式定制MAD或两件式定制MAD。

[0057] 在一些实施方案中,MAD是煮沸式MAD。不可调节的“煮沸式”MAD可从药房和各种网站上获得。其由浸入热水中加热时即可成型的热塑性材料制成。使用者通过咬住软化的材料来制作牙齿模型,所述材料接着在冷却时定型。

[0058] 在一些实施方案中,MAD是定制的MAD。定制的MAD是在实验室中使用牙科印模构建的。定制的MAD可以是一件式装置或可调节的两件式装置。

[0059] 在一些实施方案中,MAD是一件式定制MAD。上牙科夹板和下牙科夹板融合在一件式装置(整体)中。虽然这些器具大多数都是定制牙科生产的装置,但不需要专业牙科输入的“半定制”MAD是存在的。

[0060] 在一些实施方案中,MAD是两件式定制MAD。可调节的两件式装置有单独的上板和下板。构建需要额外的专业下颌关节,并且价格更昂贵。连续滴定下颌前突被认为可通过逐渐适应最佳前突来提高治疗成功率。根据功效和耐受性滴定前突的能力是可调节MAD(aMAD)的优点。将所谓的固定MAD(fMAD)与aMAD进行比较的现有研究具有方法学局限性和不一致的结果。例如,一项比较两种装置的研究为fMAD和aMAD设置了不同的前突,因此本质上是比较前突而不是装置。因此,本发明的方法中使用的MAD可根据受试者的需要和身体/嘴/牙齿结构而变化。

[0061] 药物组合物

[0062] 本文还提供了包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)和/或催眠药作为活性成分的药物组合物。活性成分可在单一组合物中或在单独的组合物中。在某些实施方案中,药物组合物包含(i)阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和(ii)奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0063] 药物组合物典型地包含药学上可接受的载体。如本文所用,短语“药学上可接受的载体”包括可与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、稀释剂、填料、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。

[0064] 用于本发明的活性成分可作为药学上可接受的盐提供。例如,在一些实施方案中,奥昔布宁是奥昔布宁氯化物。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁是(R)-奥昔布宁氯化物。在一些实施方案中,阿托莫西汀是盐酸阿托莫西汀。

[0065] 药物组合物通常被配制为与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括全身口服或透皮施用,以及舌下施用,例如通过片剂或喷雾剂。

[0066] 配制合适的药物组合物的方法是本领域已知的,参见例如Remington:The

Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005;以及系列丛书Drugs and the Pharmaceutical Sciences:Series of Textbooks and Monographs(Dekker,NY)。例如,口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。为了口服治疗施用的目的,活性化合物可以与赋形剂混合并且以丸剂、片剂、锭剂或胶囊(例如明胶胶囊)的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体来制备。在一些实施方案中,根据本发明的组合物可以是单位剂型。在一些实施方案中,根据本发明的组合物可以是固体剂型,例如片剂或胶囊。

[0067] 药学相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分被包含在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,例如胶体二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或调味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。

[0068] 如本文所述的化合物的全身施用还可以通过透皮方式,例如使用待施加于皮肤的贴剂、凝胶或洗剂来进行。对于透皮施用,制剂中可以使用适合于渗透表皮屏障的穿透剂。此类渗透剂是本领域公知的。例如,对于透皮施用,可将活性化合物配制成本领域公知的软膏、油膏、凝胶或乳膏。凝胶和/或洗剂可以单独的小袋提供,或通过每天使用的计量泵提供;参见例如Cohn等人,Ther Adv Urol.2016年4月;8(2):83-90。

[0069] 在一个实施方案中,治疗化合物被制备为具有将保护治疗化合物免于从体内快速消除的载体,诸如包括植入物和微胶囊递送系统在内的控释制剂。可使用生物可降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酯、聚乳酸和聚乳酸。此类配制物可使用标准技术来制备,或商购获得,例如从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc.获得。脂质体悬浮液也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法,例如美国专利第4,522,811号中所描述来制备。

[0070] 药物组合物可与关于在本文所述的方法中施用或使用的说明书一起包含在容器、包袋或分配器中。

[0071] 在一些实施方案中,药物组合物用于治疗与咽部气道塌陷相关的疾患。在一些实施方案中,所述疾患是睡眠呼吸暂停(例如OSA)或打鼾(例如单纯打鼾)。在某些实施方案中,本文提供一种药物组合物,其包含阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和大麻二酚或其药学上可接受的盐,以及任选的奥昔布宁(例如(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐,用于治疗睡眠呼吸暂停(例如OSA)或打鼾(例如单纯打鼾)。

[0072] 组合

[0073] 本文还提供一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和下颌前移装置(MAD),其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。在一些实施方案中,所使用的组合还包含毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在一些实施方案中,所使用的组合还包含催眠药。本文还提供一种治疗组合,所述治疗组合包含(a)包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和药学上可接受的载体的药物组合物,和(b)下颌前移装置(MAD),用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。在一些实施方案中,所使用的组合还包含毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在一些实施方案中,所使用的组合还包含催眠药。根据本文提供的详细描述,包括根据本文所述的组合物和方法,组合和治疗组合的各种实施方案将是显而易见的。在本发明组合的某些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐,并且MRA是奥昔布宁(例如(R)-奥昔布

宁)或其药学上可接受的盐。

[0074] 实施例

[0075] 在以下实施例中进一步描述了本发明,所述实施例并不限制权利要求书中描述的本发明的范围。

[0076] 实施例1.评估AD036(阿托莫西汀+奥昔布宁)加下颌前移装置与单独的AD036在对下颌前移装置反应欠佳的OSA患者中的功效和安全性的随机、双盲、多剂量2阶段交叉研究。(MandADO)

[0077] 基本原理

[0078] AD036是阿托莫西汀和奥昔布宁的组合,是一种正在开发的用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的药物组合。AD036的主要作用机制被认为是增加咽部肌肉的硬度和反应性。

[0079] 下颌前移装置(MAD)疗法通过机械地增加腭后和舌后空间来改善OSA。通过呼吸暂停低通气指数(AHI)所测量,MAD疗法对OSA严重程度的改善典型地约为50%,但在一些患者中,改善可能较小,或可能被认为不充分,例如由于残余AHI升高或持续白天过度嗜睡(EDS)或打鼾的主观报告。

[0080] MandADO研究旨在评估在对单独的MAD反应不足的患者中,用AD036和MAD组合治疗OSA的安全性和功效。

[0081] 阻塞性睡眠呼吸暂停

[0082] 美国国家睡眠障碍研究委员会将睡眠障碍鉴定为主要的公共卫生负担。OSA是这些睡眠障碍中最常见和最严重的一种,在美国(US)影响着大约2000万人,其中大约13%的男性和6%的女性受到影响(1)。OSA的特征为睡眠期间咽部气道反复塌陷或'阻塞',表现为反复发作的呼吸不足(即浅呼吸)或呼吸暂停(即暂停呼吸)。这些呼吸不足或呼吸暂停发作可能导致从睡眠中觉醒、睡眠碎片化、白天过度嗜睡和/或神经心理障碍。

[0083] 研究表明,许多致病因素或特质会导致OSA的发生(2-5)。最重要的因素是存在解剖学上较小的可塌陷的上呼吸道以及睡眠期间咽肌张力或反应性的丧失。

[0084] 从长远来看,OSA与死亡率增加以及许多不良的心血管、神经认知、代谢和日间功能后果相关(6-15)。

[0085] 未满足的医疗需求

[0086] 目前OSA最常见的治疗方法是气道正压通气,典型地是由机械维持气道开放的设备提供的持续气道正压通气(CPAP)。虽然使用CPAP装置时的功效通常令人满意,但许多(也许是大多数)患者发现这些装置不舒服或无法忍受,并且大多数估计表明,只有不到50%的规定使用CPAP的患者每晚使用CPAP超过4小时(如果有的话)(16)。下颌前移装置是CPAP的替代方案,但患者的治疗反应可能欠佳。目前的药物疗法仅限于治疗OSA引起的白天过度嗜睡。

[0087] 研究终点示于下表1中。

[0088] 表1.研究终点。

[0089]

	终点
主要	● AHI4%、MAD + AD036 相对于单独的 MAD
次要	● HB4%、ODI4%、SaO_2 <90%的总时间、AHI4%、HB4%、ODI4%降低≥50%的参与者比例
探索性	● PGI-S ● PROMIS 睡眠损害 ● PROMIS 睡眠紊乱 ● PROMIS 疲劳 ● AHI3a (与 3% O_2 脱饱和或觉醒相关时评分的呼吸不足) ● OSA 内型终点(V 被动、V 主动、肌肉补偿、循环增益) ● PSG 睡眠和觉醒参数
安全终点	● 体格检查、生命体征、临床实验室评估 ● 自发不良事件
缩写:AHI = 呼吸暂停低通气指数;HB = 缺氧负荷;MAD = 下颌前移装置; ODI = 氧饱和度指数; OSA = 阻塞性睡眠呼吸暂停; PROMIS = 患者报告结果测量信息系统; PGI-S = 患者对严重程度的整体印象; PROMIS = 患者报告结果测量信息系统; SaO_2 = 氧饱和度;	

[0090] 总体研究设计

[0091] 图2提供了研究设计概述。

[0092] MandADO研究是在对单独的MAD反应不足的患者中进行的一项随机、双盲、安慰剂对照、2阶段交叉研究。如果临床怀疑或有证据表明残余AHI升高,则残余AHI升高或在目前由牙科或颌面专家提供的定制MAD疗法中具有EDS或打鼾的主观报告的患者有资格接受筛查。参与者将接受初步预筛选,以确定潜在的研究资格或排除因素,然后对仍符合资格的患者进行第1次筛选访视。只有随后在第1次访视时满足所有非PSG入选标准的参与者才有资格在第2次访视时进行PSG筛选。PSG筛选是在MAD到位的情况下进行的。如果MAD的残余AHI(4%)>10并且满足所有其它入选标准,则患者有资格入选所述研究。

[0093] 入选的患者将被随机分配接受以下两种研究治疗,各为期1周:

[0094] -第1阶段:每晚使用MAD,与以下进行组合:在第1-3天进行由40mg阿托莫西汀和5mg奥昔布宁组成的AD036低剂量磨合阶段,随后在第4-7天进行由80mg阿托莫西汀和5mg奥昔布宁组成的AD036全剂量阶段(所有剂量均被过度封装)。

[0095] -第2阶段:与2粒匹配的安慰剂胶囊组合在每晚使用MAD。

[0096] 第1阶段的研究药物在患者出院前的第2次就诊时配发。研究药物由两种不同的片剂组成,每晚在患者通常的就寝时间各服用一片。在家给药6天(至多8天)后,患者在第3次访视时携带剩余的PSG配发研究药物返回,并在熄灯时用所述药物供应进行给药。每次PSG

后的早晨,进行症状调查问卷,并配发第二交叉阶段的研究药物。指示患者在1周的清除期结束之前不要开始第二阶段的研究药物服用。1周清除期结束时,该站点通过电话联系该患者开始第二交叉阶段的给药。与第1阶段类似,在家给药6天(至多8天)后,患者在第4次访视时携带剩余的PSG配发研究药物返回,并在第4次访视时用患者的第2阶段供应进行研究药物给药。

[0097] 在每次研究站点访视时以及第4次访视后两周的研究结束通话中收集不良事件和伴随用药信息。与患者的研究结束通话将在研究药物给药结束后2周进行。

[0098] 停止研究的参与者将不会被替换。研究后没有计划进行后续的开放标签扩展。

[0099] 纳入标准

[0100] 1.MAD目前用于OSA的情况;如果在V2之前至少2周重新开始使用MAD,则在6个月内停用MAD的患者符合资格

[0101] 2.筛选访视时年龄为25岁至65岁(含)。

[0102] 3.在使用MAD的情况下,V2基线时的AHI(4%)>10。

[0103] 如果初始PSG上的AHI(4%)为8-9,则可重复并使用平均AHI(4%)

[0104] 4.在V2基线PSG下,≤25%的呼吸暂停是中枢性或混合性呼吸暂停

[0105] 5.PSG筛选前访视时的BMI介于18.5与40.0kg/m^2之间(含)

[0106] 6.如果男性且与具有生育能力的女性伴侣发生性行为,则参与者必须同意从研究第1天至最后一次服用研究药物后1周实施方案指定的避孕措施。

[0107] 7.如果是有生育能力的女性(WOCBP),则参与者必须同意从研究第1天至最后一次服用研究药物后1周实施方案指定的避孕措施(参见附录4:避孕指南和妊娠信息收集)。所有WOCBP在筛选时进行的血清妊娠测试的结果必须为阴性。

[0108] 8.如果是女性并且不具有生育能力,则参与者必须是绝经后(定义为年龄≥55岁,在无其它医疗原因的情况下12个月或更长时间内没有月经)或永久手术绝育(双侧卵巢切除术、双侧输卵管切除术或子宫切除术)。

[0109] 9.参与者自愿同意参与本研究,并在执行任何筛选访问程序之前签署机构审查委员会(IRB)批准的知情同意书。

[0110] 10.参与者必须能够理解研究的性质,并且必须有机会回答任何问题。

[0111] 排除标准:

[0112] 如果符合以下任何标准,则参与者将被排除在研究之外:

[0113] 1.除OSA以外的临床上显著的睡眠障碍史。

[0114] 2.临床上显著的颅面畸形。

[0115] 3.临床上显著的心脏病(例如节律紊乱、冠状动脉疾病或心力衰竭)或高血压,需要2种以上的药物来控制(为此目的,组合药物被视为1种药物)。

[0116] 4.临床上显著的神经系统病症,包括癫痫/惊厥。

[0117] 5.根据精神障碍诊断和统计手册-5(DSM-5)或国际疾病分类第十版标准,有精神分裂症、分裂情感性障碍或躁郁症病史。

[0118] 6.筛选前1年内有自杀未遂史,或当前有自杀意念。

[0119] 7.在筛选访视前24个月内针对滥用药物或DSM-V中定义的物质使用障碍史的筛选呈医学上无法解释的阳性。

[0120] 8.过去30天内患有需要医学治疗的重大疾病或感染。

[0121] 9.由研究者确定的临床上显著的认知功能障碍。

[0122] 10.怀孕或哺乳期的妇女。

[0123] 11.允许使用定位装置,但在V2之前的2周内以及试验过程中应保持不变。

[0124] 12.必须在V2之前至少2周以及试验过程中停止使用CPAP。

[0125] 13.慢性氧疗史。

[0126] 14.使用禁用伴随药物列表中的药物。

[0127] 15.开始治疗后14天内或与治疗同时使用强细胞色素P450 3A4(CYP3A4)抑制剂、强细胞色素P450 2D6(CYP2D6)抑制剂或单胺氧化酶抑制剂(MAOI)治疗。

[0128] 16.在给药前30天或5个半衰期内(以较长者为准)使用另一种研究药剂。

[0129] 17.肝转氨酶>2倍正常上限(ULN),总胆红素>1.5倍ULN(除非确诊吉尔伯特氏综合征(Gilbert syndrome)),估计肾小球滤过率<60ml/min。

[0130] 18.PLM觉醒指数>15

[0131] 19.典型睡眠持续时间<5小时。

[0132] 20.ESS>18

[0133] 21.夜间或轮班工作的睡眠时间表,导致主要睡眠时间在白天。

[0134] 22.担任重型或危险设备的商业司机或操作员。

[0135] 23.典型地每天吸超过10支香烟或2支雪茄,或在过夜PSG访视期间无法戒烟。

[0136] 24.不愿意使用指定的避孕措施。

[0137] 25.每周超过14个标准单位(男性)或每周超过7个标准单位(女性)的常规饮酒史,或不愿意将饮酒量限制在不超过2个单位/天(男性)、1个单位/天(女性),不愿意在睡前3小时内或进行PSG的夜晚不饮酒。

[0138] 26.在研究期间不愿意将含咖啡因饮料(例如咖啡、可乐、茶)的摄入量限制在400毫克/天或更少,不愿意在睡前3小时内不饮用。

[0139] 27.研究者认为会给参与者带来不合理风险的任何情况,或者会干扰其参与研究或混淆研究解释的任何情况。

[0140] 28.出于任何原因,研究者认为参与者不适合接受阿托莫西汀和/或屈大麻酚,或者无法或不太可能理解或遵守给药方案或研究评估。

[0141] 膳食和饮食限制

[0142] 1.参与者应在第一剂研究药物之前72小时内和研究期间内避免食用任何已知可调节CYP酶活性的营养素(例如葡萄柚或葡萄柚汁、柚子汁、杨桃、石榴和塞维利亚或摩洛[血]橙产品)。

[0143] 2.研究期间的饮食应总体稳定,例如不应启动新的饮食计划。

[0144] 咖啡因、酒精和烟草

[0145] 1.在研究的门诊部分期间,参与者每天应避免饮酒超过2个标准单位(男性)或1个标准单位/天(女性),在睡前不少于3小时饮用。在PSG的夜晚不应饮酒。

[0146] 2.研究期间允许适量饮用含咖啡因的饮料,每天最多含有总共400mg咖啡因,在睡前不少于3小时饮用。

[0147] 研究药物

[0148] AD036或安慰剂在每个交叉阶段与MAD组合服用。AD036由一种过度封装阿托莫西汀(第1-3天40mg,第4-7天80mg)和一种过度封装奥昔布宁(5mg)组成。表2显示了剂量配方和施用途径。

[0149] 表2:剂量配方

[0150]

研究治疗名称:	盐酸阿托莫西汀	奥昔布宁	安慰剂
剂量配方:	胶囊	片剂	胶囊
剂量水平:	40 mg、80 mg	5 mg	n/a
施用途径:	口服	口服	口服
给药说明:	1粒胶囊与至多240 mL水一起服用	1粒胶囊与至多240 mL水一起服用	1粒胶囊与至多240 mL水一起服用
储存/包装/标签:	储存在室温下,HDPE瓶中	储存在室温下,HDPE瓶中	储存在室温下,HDPE瓶中

[0151] 伴随疗法

[0152] 不允许与下列药物的伴随疗法。对于典型地根据症状情况需要使用的药物(例如,偶尔使用助眠剂),在第一次研究PSG之前至少一周以及研究期间不应使用所述药物。

[0153] 不允许使用的药物包括MAOI或其它影响单胺浓度的药物(例如雷沙吉兰(rasagiline))[MAOI禁止与阿托莫西汀一起使用;锂;大麻素;选择性血清素再摄取抑制剂(例如帕罗西汀(paroxetine));选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如度洛西汀(duloxetine));去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如瑞波西汀);α-1拮抗剂(例如坦索罗辛(tamsulosin));三环类抗抑郁药(例如地昔帕明);CYP2D6抑制剂;强CYP3A4抑制剂(例如酮康唑);苯二氮卓类药物和其它抗焦虑药;阿片类药物;镇静剂和镇静催眠药,包括非苯二氮卓类"Z-药物"(唑吡坦、扎来普隆、艾司佐匹克隆);肌肉松弛剂;升压剂;具有临床显著的心脏QT间期延长作用的药物;已知可降低癫痫阈值的药物(例如氯喹);安非他明(Amphetamines);抗癫痫药;止吐药;莫达非尼(Modafinil)或阿莫达非尼(armodafinil);β_2激动剂(例如沙丁胺醇);抗精神病药;镇静抗组胺药;伪麻黄碱、去氧肾上腺素、羟甲唑啉;尼古丁替代产品;大多数用于帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏症、肌萎缩侧索硬化症的药物,或用于其它神经退行性疾病的药物。

[0154] 通常允许使用对中枢神经系统(CNS)、呼吸或肌肉活动没有实质性影响的药物,包括但不一定限于以下药物和药物类别:抗高血压药(血管紧张素转换酶[ACE]/血管紧张素II受体阻滞剂[ARB]抑制剂、钙通道阻滞剂、氢氯噻嗪等);他汀类药物;质子泵抑制剂和组胺h_2受体阻断剂;非处方(OTC)抗酸剂;非镇静抗组胺药(例如西替利嗪(cetirizine)、氯雷他定(loratadine));对乙酰氨基酚;泻药;勃起功能障碍药物;吸入皮质类固醇(例如氟替卡松(fluticasone));抗糖尿病药;低眼压药和其它眼科药物(例如噻吗洛尔(timolol));激素疗法(例如雌激素替代或抗雌激素)和激素避孕药;甲状腺药物;抗凝剂;骨质疏松药

物。

[0155] 研究评估和程序

[0156] 下表3中所示的SoA表总结了研究程序和其时间安排。

[0157] 多导睡眠图

[0158] 方法:标准过夜PSG记录和数据解释将根据美国睡眠医学会(AASM)评分手册进行。参与者将配备标准PSG电极。熄灯时间将根据参与者的习惯时间表确定,并在PSG研究的夜晚保持不变。参与者将有8小时的卧床时间。

[0159] 应积极鼓励参与者在每晚研究中至少1/3的夜晚处于仰卧位,并且至少1/3的夜晚处于侧卧位。

[0160] 安全评估

[0161] SoA表3中提供了所有安全评估的计划时间点。

[0162] 安全监测将以阿托莫西汀、奥昔布宁和MAD的既定安全概况为指导。安全评估将包括体格检查、生命体征测量、AE、SAE和妊娠的监测和记录、研究或治疗停止的记录。PSG还将监测对OSA和睡眠参数(例如睡眠时间和睡眠阶段)的影响。

[0163] 表3.活动时间表。

[0164]

程序	筛选		2路交叉					研究结束通话
	V1	V2	3天磨合剂量或安慰剂	4天[1]全剂量或安慰剂，然后是实验室PSG、V3	清除[2]	3天磨合剂量或安慰剂	4天[1]全剂量或安慰剂，然后是实验室PSG、V4	
试验日(访视窗口)	至多3周		至多4周					V4后2周±3天
知情同意书	X							
人口统计	X							
体格检查	X							
病史	X							
妊娠测试[3]	X							
临床实验室测试	X							
12导联心电图	X							
PSG		X		X			X	
随机分组		X[4]						
研究药物和装置分配/返还		X		X			X	
HS研究治疗[5]			X	X		X[6]	X	
ESS、简式SAQLI、PGI-S、PROMIS睡眠损害、PROMIS睡眠紊乱、PROMIS疲劳	X			X[7]			X[7]	
生命体征[8]和体重	X	X		X			X	
AE/SAE监测			↔	↔	↔	↔	↔	↔
先前/伴随药物	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

[0165] 1.如果需要安排,则为至多6天

[0166] 2.每个清除期为至少7天

[0167] 3.仅限WOCBP

[0168] 4.资格确认后,V2 PSG之后的第二天上午进行随机分组

[0169] 5.即将熄灯前服用研究药物

[0170] 6.站点通过电话联系患者以开始给药

[0171] 7.在每个交叉PSG晚上的相似时间,即入院后大约1小时进行施用

[0172] 8.生命体征包括以下各者:坐位血压、脉搏、呼吸频率;在进入PSG实验室当晚采集的PSG夜晚的生命体征

[0173] 其它实施方案

[0174] 应当理解,虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但是前述的描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

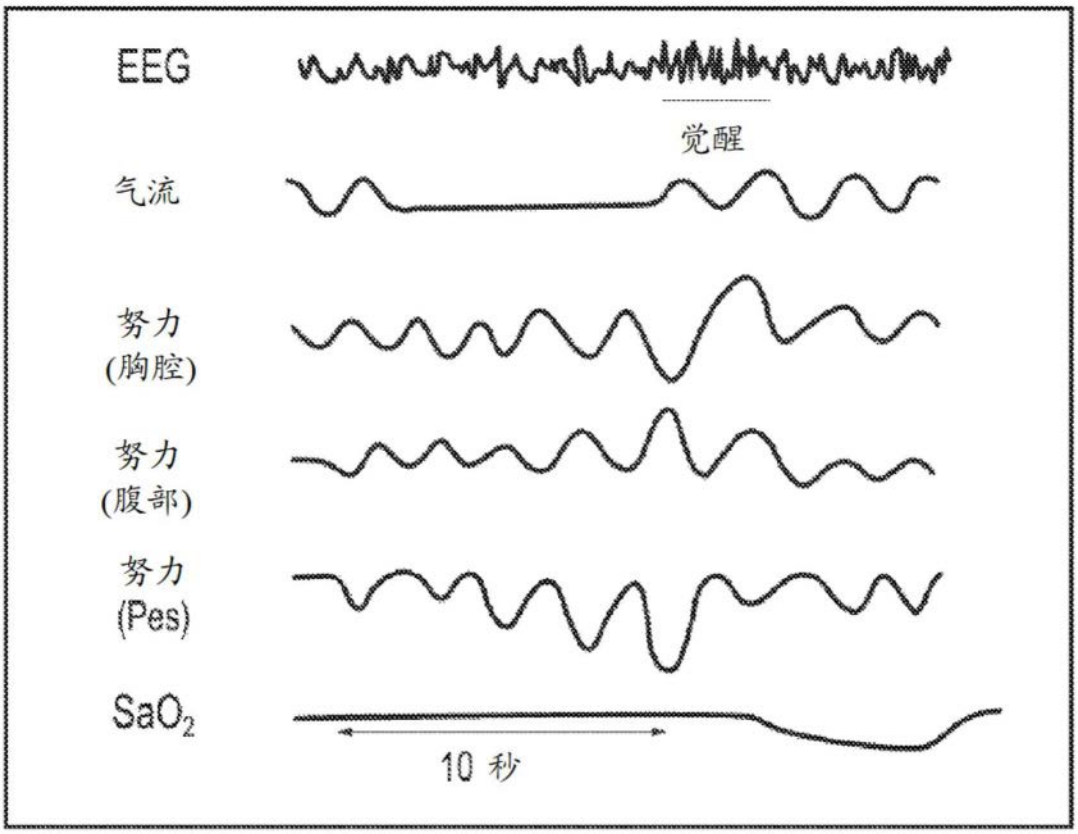
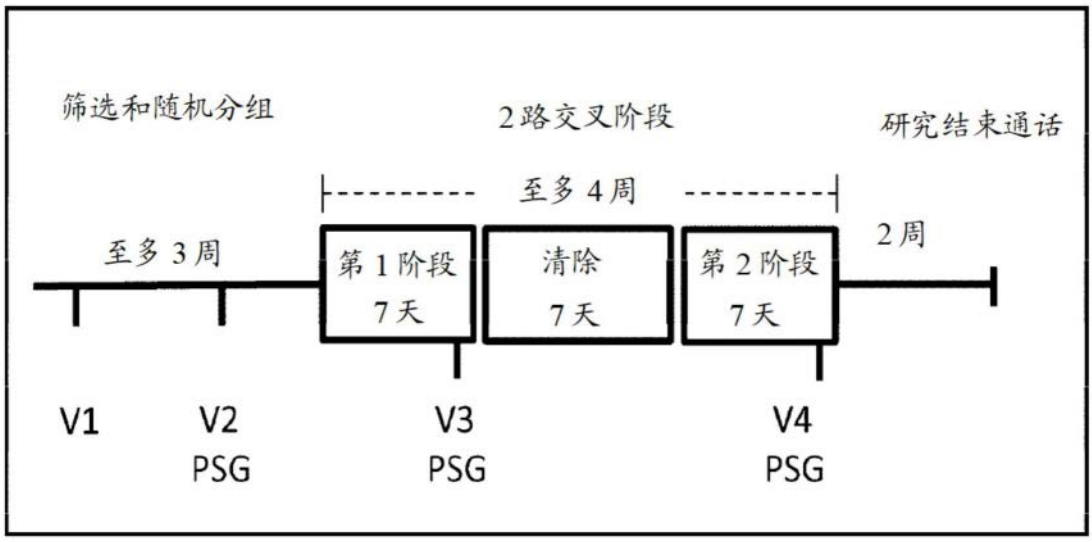


图1



PSG=多导睡眠图

图2