

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680038762.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

[43] 公开日 2008年10月22日

[11] 公开号 CN 101291663A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

[22] 申请日 2006.9.4

[21] 申请号 200680038762.4

[30] 优先权

[32] 2005.9.16 [33] SE [31] 0502044-1

[86] 国际申请 PCT/SE2006/001010 2006.9.4

[87] 国际公布 WO2007/032720 英 2007.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.17

[71] 申请人 赛诺科学股份公司

地址 瑞典哥德堡

[72] 发明人 扬·赫德纳 卢德格尔·格罗特
卡伊·斯滕洛夫

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 范征

权利要求书2页 说明书6页

[54] 发明名称

预防和治疗睡眠呼吸障碍的方法和工具

[57] 摘要

一种治疗或预防打鼾、阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 和/或中枢性睡眠呼吸暂停 (CSA) 的方法, 包括给予患者药学有效量的乙酰高牛磺酸 (AcHT) 盐, 如阿坎酸钙 (CA)。还公开了 AcHT 和 CA 在制造治疗或预防打鼾、OSA 和/或 CSA 和诊断装置、试剂盒或组合物方面的应用; 包含 AcHT 或 CA 的保护性贴片; 和包含 AcHT 或 CA 和能有效治疗打鼾、OSA 和/或 CSA 的组合量的能缓解打鼾、OSA 和/或 CSA 的影响的药物和载体的药物组合物。

1. 一种治疗或预防打鼾、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和/或中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)的方法,包括给予有需要的患者药理学有效量的药理学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙,限制条件是:不包括治疗或预防由外部机械阻塞气道,如粘液造成的打鼾、睡眠呼吸暂停和睡眠呼吸障碍。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量在单睡眠周期的实质部分有效。
3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,所述实质部分占所述睡眠周期的20%或更长。
4. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,所述实质部分占所述睡眠周期的80%或更长。
5. 如权利要求2-4中任一项所述的方法,其特征在于,所述单睡眠周期从30分钟到12个小时。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其特征在于,所述施用为口服。
7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,所述施用为舌下含服。
8. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其特征在于,所述施用为局部施用。
9. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,所述施用局限于前脖和前胸。
10. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,所述治疗活性量从组合物中的释放是1-12小时或更久时间周期的持续释放。
11. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,给药3小时内释放50-100%的所述治疗有效量。
12. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,给药5小时内释放80-100%的所述治疗有效量。
13. 如权利要求10所述的方法,其特征在于,所述治疗有效量为100-4000mg。
14. 药理学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙在制造治疗或预防打鼾、OSA和/或CSA的药物方面的应用,限制条件是:不包括治疗或预防由外部机械阻塞气道,如粘液造成的打鼾、睡眠呼吸暂停和睡眠呼吸障碍。
15. 如权利要求14所述的应用,其特征在于,所述药物是为口服施用而设计的。
16. 如权利要求14或15所述的应用,其特征在于,所述药物包含设计成在给药

3 小时内释放 50-100%的所述盐的持续释放口服药物组合物。

17. 如权利要求 14 或 15 所述的应用, 其特征在于, 所述药物设计成在给药 5 小时内能释放出 80-10%的阿坎酸钙。

18. 如权利要求 14-17 中任一项所述的应用, 其特征在于, 所述药物设计成透皮施用。

19. 如权利要求 14-17 中任一项所述的应用, 其特征在于, 所述药物设计成透粘膜施用。

20. 如权利要求 19 所述的应用, 其特征在于, 所述药物包含舌下施用的组合物。

21. 如权利要求 20 所述的应用, 其特征在于, 通过直接压缩其粉末状成分而制成所述舌下施用组合物。

22. 一种包含能有效治疗打鼾、OSA 和/或 CSA 的量的药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐, 具体是阿坎酸钙, 和药学上可接受的运载体, 以便透皮或透粘膜施用的保护贴, 限制条件是: 不包括治疗或预防由外部机械阻塞气道, 如粘液造成的打鼾、睡眠呼吸暂停和睡眠呼吸障碍。

23. 药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐, 具体是阿坎酸钙在制造诊断设备、试剂盒或组合物来诊断睡眠呼吸障碍方面的应用。

24. 一种药物组合物, 包含药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐, 具体是阿坎酸钙, 和能有效治疗打鼾、OSA 和/或 CSA 的组合量的能缓解打鼾、OSA 和/或 CSA 的药物, 和药学上可接受的运载体。

25. 如权利要求 24 所述的组合物, 其特征在于, 所述药物选自西布曲明、托吡酯、唑尼沙胺、奥列思特、利莫那班或其它抗肥胖药、乙酰唑胺和其它碳酸酐酶抑制剂、影响 5-羟色胺能神经传递的试剂、三环抗抑郁药、茶碱、孕酮和乙酰胆碱酯酶抑制剂。

预防和治疗睡眠呼吸障碍的方法和工具

发明领域

本发明涉及一种预防和治疗睡眠呼吸障碍的方法，和实现该方法的工具。本发明也涉及一种诊断睡眠呼吸障碍的方法和相应的工具。

发明背景

睡眠呼吸暂停，即，睡眠期间呼吸短暂停止可以是中枢性、阻塞性和混合性病因，通常也以此分类。

中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)的特征是控制呼吸肌的中枢神经活动完全暂停。

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)通常定义为睡眠期间鼻部和口腔气流的间歇性停止。呼吸暂停持续周期的术语是呼吸暂停事件。它们的持续时间可变，但按照惯例，认为持续至少10秒的呼吸暂停事件为显著。然而，呼吸暂停事件可以延长至2-3分钟和可以引起气流完全(呼吸暂停)或部分(呼吸不足)停止。本申请中，术语呼吸暂停包括呼吸不足，术语呼吸暂停事件包括呼吸不足事件。呼吸暂停事件，包括呼吸不足事件，还可以并发形式发生或以综合征形式出现，伴有全身性的通气减弱，从而引起连续或持续的通气不足。本文中，OSA排除由异物或由身体分泌物，如粘液引起的阻塞。OSA中，尽管有持续的呼吸神经驱动，即使看来对上气道肌的神经控制不足，气流仍然被阻断。上气道阻塞引发通常为口咽水平的OSA，这是睡眠呼吸暂停的最普遍形式。所有类型的睡眠呼吸障碍均具有打鼾这一明显症状。因此，习惯性打鼾需要进行治疗。

混合性睡眠呼吸暂停由最初的中枢性部分和随后的阻塞性呼吸暂停组成。

OSA涉及大规模上气道流的变化，具有以下一个或多个共同特点：唤醒(从睡眠短暂地醒来)、组织血液气体和pH值的改变以及内分泌、旁分泌、血液动力和血管的变化。在该病的最简化形式中，其特征是对气流的敏感限制，通常伴有睡眠打破，引起白天嗜睡或各种程度的认知障碍以及提示未能获得恢复性睡眠的各种症状。伴有白天症状的OSA，具体是白天嗜睡病，通常指阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)。除了嗜睡，认知和情绪变化看来也对该病患者的一般健康造成了实质性负担。嗜睡病还会伴发包括工作和驾驶表现变差在内的并发症。而且，心血管并发症，具体是

高血压、心力衰竭、心肌梗塞和中风在 OSA 患者中很常见。在数量可观但不是全部的 OSA 患者中可以观察到超重, 据称, OSA 与新陈代谢综合征长期共存。OSA 还与胰岛素抗性增加、糖尿病、肥胖、脂代谢变化和血小板凝集增加有关。这类症状和并发症不仅在严重病例中出现, 还可以在亚 OSA 病例和无明显白天嗜睡迹象的 OSA 患者中观察到。

OSA 在成人群体中的发病率取决于针对该病的临床实验室甄别值 (cut-off value)。流行病学研究表明根据呼吸暂停-呼吸不足指数(每小时睡眠内的呼吸暂停次数)等于或高于 5 次确定的 OSA 在工作的成年男性中的发生率为 24%, 在成年女性中为 9%。观察到, 伴有显著白天症状的 OSA 的发病率在男性中为 4%, 在女性中为 2%。由不连续 (discrete) 的睡眠相关呼吸紊乱引起的次要白天症状的发病率未知。然而, 习惯性打鼾是据报道占成人群体 15-25% 的普遍现象。全面和详细的 OSA 病理生理学尚待完全揭示。

酒精看来有诱发睡眠呼吸暂停的风险。此外, 沉溺于高剂量饮酒会导致以下睡眠期内气路变窄, 造成呼吸暂停, 即使对没有表现出 OSA 症状的人也如此。酒精对呼吸控制机制的普遍抑制作用可以延长呼吸暂停周期的持续时间。

治疗或预防 OSA 的主要形式包括减轻体重、上气道外科手术、口腔内下颌骨抬高装置和用正压通气 (PAP) 长期治疗。PAP 治疗通过产生机械性气道夹板抵消气道萎缩来实施。该方法尽管技术上有效, 但由于气道粘膜耐受性差, 会对气道粘膜造成频繁副作用而使其长期顺应性差。外科手术和口腔内下颌骨抬高装置不能保证一直有效。具体来讲, 即使在最初具有极佳治疗效果的病例中, 外科手术也会伴随有症状复发。已经采用了各种形式的药物治疗, 如乙酰唑胺和其它碳酸酐酶抑制剂、三环抗抑郁药、茶碱、孕酮、影响 5-羟色胺能神经传递的试剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、唑尼沙胺 (zonisamide) 和托吡酯 (topiramate), 但尚未得到广泛的临床运用。

因此, 需要一种治疗或预防 OSA 和 CSA 和混合病源呼吸暂停的改进方法。具体来讲, 它们的药物治疗相比目前采用的其中许多只能不充分地缓解疾病和其中有些为患者带来不便的侵入性或非侵入性方法具有一定优势。

阿坎酸钙公开于美国专利号 4, 355, 043 中, 在美国专利号 5, 952, 389 中它被用来治疗迟发性运动障碍和其它运动障碍。

阿坎酸钙能促进中枢神经系统 (CNS) 生产 GABA。对阿坎酸的确切作用模式不完全知道, 但已知该化合物能特异性结合 NMDA-受体复合物和调节 CNS 谷氨酸酯活性。

美国专利号 6, 890, 951 中提出, 阿坎酸还能用于治疗药物滥用成瘾和修正与药

物滥用成瘾有关的行为。阿坎酸钙可用于治疗酒精依赖(美国专利号 6,323,239)。

发明目的

本发明的目的是提供一种治疗打鼾、睡眠呼吸暂停和其它形式的睡眠呼吸障碍的方法，能削弱和/或消除本领域已知方法中的至少有些缺陷。

本发明的另一目的是提供一种实现本发明方法的工具。

本发明的另外目的是提供一种检测患者患有 OSA 的方法和用于所述方法中的工具。

本发明的其它目的可以从以下发明概述，其优选实施方式和附加的权利要求书中显见。

发明概述。

本发明提供了一种治疗或预防 OSA、CSA 和/或混合病源的呼吸暂停的方法，包括给予有需要的患者药学有效量的药学上可接受的乙酰高牛磺酸(3-乙酰胺基-1-丙烷磺酸)的盐，具体是钙盐(阿坎酸钙)，限制条件是：由外部机械阻塞气道，如粘液造成的睡眠呼吸障碍除外。除了钙盐外，药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐包括钠盐、钾盐和镁盐。

以前，不认为乙酰高牛磺酸或其盐，具体是阿坎酸钙能够治疗打鼾、OSA、CSA 或混合病源的呼吸暂停。

药学有效量的药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐，具体是阿坎酸钙，在 15 分钟-12 小时的单个睡眠周期的实质性阶段，如所述周期的至少 20%或甚至 80%或更长时间内能消除或基本上缓解打鼾、OSA、CSA 或混合病源的呼吸暂停现象。

本发明乙酰高牛磺酸盐，具体是阿坎酸钙，可以经各种途径施用。最优选的途径是经口服给药。出于该目的，将药物有效量的所述盐结合进包含药学上可接受运载体的片剂、锭剂、胶囊或类似剂型中。尤其优选为通过口腔粘膜吸收而设计的口服制剂，如舌下制剂。还优选透皮施用。用于透皮递送阿坎酸钙的组合物，如其全文包括其参考文献纳入本文作参考的例如 US 2004/0192683 A1 中所述。所述透皮制剂就简便和患者舒适度的立场来看尤其有利。它可以，例如，具有透皮贴剂的形式。

阿坎酸钙的口服组合物，例如，在瑞典以商品名 Campral®市售。为了制备用于口服给药的其它制品，可以参考 H A Lieberman 等编的《药物剂型：片剂(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)》第 1-3 卷，马塞尔德克出版社(Marcel Dekker)，纽约和巴塞尔，1989-1990，以其全文纳入本文作参考。尤其具体参考第 7

章(J W Conine 和 M J Pikal 著的特殊片剂(Special Tablets),)、第 8 章(R W Mendes、O A Anaebonam 和 J B Daruwala 著的咀嚼片剂(Chewable Tablets))和第 9 章(D Peters 著的药物锭剂(Medicated Lozenges))。

口服施用本发明药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙,来治疗睡眠呼吸障碍的药学有效量会随各种因素,如包含所用盐的具体药物组合物、给药途径、所述药物组合物的释放特性、疾病的严重性、各药物代谢动力学和动态学,以及患者的体质而变化。例如,对成人口服施用本发明药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙的剂量范围,对健康人为 500-3000mg/24 小时;1000-2000mg 的量视作对 OSA 患者口服施用的正常范围。合适的剂量范围可以通过常规试验进行滴定而缩窄。剂量、给药途径和给药方案不定时,阿坎酸在血浆中的半衰期约为 15-30 小时。在肾脏损伤对象中,半衰期会延长。

除了上面提到的本发明化合物的给药方法外,还可以采用胃肠道外、鼻内和直肠给药,以及通过吸入给药。

给予本发明药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙的时机取决于所采用的制剂和/或给药途径。在大多数病例中,会以长期治疗方案施用所述化合物,以达到药物代谢动力学的稳态条件。口服或胃肠道外施用时,也可以根据具体睡眠周期给予药物,例如预计开始睡眠前 30 分钟-2 小时。

根据本发明的有益方面,本发明所述药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙,在同一个药物制品中与能有效治疗打鼾、OSA 或 CSA 的其它化合物,例如但不限于:用于治疗超重或肥胖的药剂(如西布曲明、托吡酯、唑尼沙胺、奥列思特(orlistate)、利莫那班)、乙酰唑胺和其它碳酸酐酶抑制剂、影响 5-羟色胺能神经传递的试剂、三环抗抑郁药、茶碱、孕酮、乙酰胆碱酯酶抑制剂联用,基于两种或更多种组合组分的额外和/或协同作用性来产生改进的效果。

根据本发明的优选方面,将本发明所述药学上可接受的乙酰高牛磺酸盐,具体是阿坎酸钙用于诊断与打鼾、睡眠呼吸暂停或其它形式的睡眠呼吸障碍有关的睡眠病症,将它们与其它类型睡眠病症相区分。本发明所述的诊断方法包括给予 OSA 疑似患者药学有效量的所述盐,在睡眠前或睡眠期间加量。所述药物有效量可以包括多剂,其中每剂都不具药学有效性,从而能够滴定药学效果。经上述施用后观察到睡眠呼吸障碍事件的严重性和/或发生次数的减少或白天减少嗜睡/增加警觉性则表明存在阻塞性睡眠呼吸暂停。

现在,将通过引用优选单非限制性的实施方式更详细地阐述本发明。

优选实施方式详述

实施例 1. 用阿坎酸钙进行重复给药研究

对一位 BMI 为 32.2 的 52 岁男性患者进行重复阿坎酸钙剂量研究。当前药物研究周期前 3 个月内，该患者未饮酒。该患者患有中度 OSA (由之前的临床 8-通道过夜监控研究得到 AH 指数超过 35 来确定)。中枢性呼吸暂停的影响较小，分别占阻塞性事件的 5%。基线时进行基线多导睡眠描记性记录 (标准睡眠蒙太奇 (montage)，鼻压记录)，以每天 3 次口服，每次 333mg (Campral® 片剂) 开始进行阿坎酸钙治法，2 周后增加到每天 3 次口服，每次 2×333mg。记录下首次剂量和每日给药持续 3 周后的关键参数 (指数) (见下表)。

表. 记录下的经每日 3 次给药 666mg 阿坎酸钙治疗的 OSA 患者的关键参数

| 参数 (指数) | BMI | AI | HI | AHI | CSAI | MinSat | Sat <90%/小时 |
|---------|------|----|----|-----|------|--------|-------------|
| 第 0 周 | 32.2 | 18 | 22 | 40 | 3 | 86 | 3 |
| 第 3 周 | 32.0 | 7 | 9 | 16 | 2 | 91 | 1 |

缩写: BMI (体重指数, kg/m²)、AI (呼吸暂停指数, 每小时睡眠内发生阻塞性呼吸暂停事件的次数)、HI (呼吸不足指数, 每小时睡眠内发生阻塞性呼吸不足事件的次数)、AHI (呼吸暂停/呼吸不足指数, 每小时睡眠内发生阻塞性呼吸暂停/呼吸不足事件的次数)、CSAI (中枢性睡眠呼吸暂停指数, 每小时睡眠内发生中枢性呼吸暂停事件的次数)、MinSat (睡眠期记录下的最低氧饱和度)、Sat <90%/小时 (氧饱和度低于 90% 的条件下每小时睡眠内发生呼吸暂停/呼吸不足事件的次数)。

中枢性和混合物性事件的次数较低, 看似与阻塞性事件次数成比例地减小。多导睡眠描记法记录下的睡眠变量未受到系统地影响。施用阿坎酸钙后, 总睡眠时间无临床显著变化。非 REM 期 1+2 和慢波睡眠以及 REM 睡眠的相对比例保持不变。一周后, 患者主动报告白天嗜睡得到缓解。此外, 患者还报告之前发生的打鼾现象在导入药物后显著减少。研究中未见到显著的副作用。

这些发现证明阿坎酸钙对睡眠呼吸暂停具有潜在的呼吸暂停缓解作用, 该作用对象包括阻塞性和看似包括中枢性事件。而且, 看来在整个研究期间均可维持其对睡眠呼吸暂停的有益作用。该作用的不言而喻不是因为 BMI 的变化。

实施例 2. 用阿坎酸钙和减肥药进行重复给药和多药物研究。

研究时, 请入具有周期性酒精依赖早期历史, BMI 为 33.2, 临床迹象和症状表明患有阻塞性睡眠呼吸暂停的 63 岁男性患者。开始时进行多导睡眠描记调查 (调查 1) 显示其 AHI 为 30。最近对该患者用西布曲明 (Reductil® 胶囊, 每天 15mg 1 次) 开

始进行减肥。当 126 天后患者 BMI 为 31.8 时，进行随访睡眠调查(调查 2)。此时 AHI 为 19。以每天 3 次口服，每次 333mg (Campral®片剂) 开始进行阿坎酸钙治法，2 周后增加到每天 3 次口服，每次 2×333mg。该 4 周治疗期的末期(调查 3) BMI 相比调查 2(31.6) 发生微小改变，但 AHI 却降到了 9。

表. 联用减肥药西布曲明和阿坎酸对体重指数和呼吸暂停/呼吸不足指数的影响

| | | | | | | |
|------|----|------|---|----|------|------|
| 周数 | -6 | 0 | 6 | 12 | 18 | 22 |
| 调查 | - | 1 | - | - | 2 | 3 |
| 西布曲明 | x | x | x | x | x | x |
| 阿坎酸 | - | - | - | - | - | x |
| BMI | | 33.2 | | | 31.8 | 31.6 |
| AHI | | 30 | | | 19 | 9 |

缩写：BMI (体重指数，kg/m²)、AHI (呼吸暂停/呼吸不足指数，每小时睡眠内发生阻塞性呼吸暂停/呼吸不足事件的次数)、“-”表示未进行或未给出、“x”表示药物。

这些发现证实阿坎酸钙对睡眠呼吸暂停患者具有潜在的呼吸暂停缓解作用。明显地，该疗法可以与减肥药联用，与减肥药达到的效果相比，阿坎酸钙的作用得到加强。