



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102781446 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 14

(21) 申请号	201180012737. X	<i>A61K 31/54</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2011. 01. 07	<i>A61K 31/195</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>A61K 31/165</i> (2006. 01)
	61/293129 2010. 01. 07 US	<i>A61K 9/16</i> (2006. 01)
		<i>A61P 11/16</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>A61P 11/00</i> (2006. 01)
	2012. 09. 06	
(86) PCT申请的申请数据		
	PCT/US2011/020588 2011. 01. 07	
(87) PCT申请的公布数据		
	W02011/085256 EN 2011. 07. 14	
(71) 申请人	维瓦斯公司	
	地址 美国加利福尼亚州	
(72) 发明人	L. 威尔逊 P. 谭 T. 纳加里安 C. H. 鲍登	
(74) 专利代理机构	中国专利代理(香港)有限公司	
	司 72001	
	代理人 徐晶 孟慧岚	
(51) Int. Cl.		
	<i>A61K 31/425</i> (2006. 01)	

权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

采用碳酸酐酶抑制剂和另外的活性剂的组合
治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

(57) 摘要

本发明一般涉及用于治疗罹患阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS) 的患者的方法和药物制剂。OSAS 的治疗通过联合给予患者至少一种另外的活性剂和碳酸酐酶抑制剂进行。另外的活性剂的实例包括莫达非尼、艾司佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆和芬特明。

1. 一种用于在患者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的方法,该方法包括共同 - 给予患者有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂和有效治疗量的另外的活性剂,所述活性剂选自莫达非尼、非苯并二氮杂 类镇静剂,及其组合。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述另外的活性剂是莫达非尼。

3. 权利要求 2 的方法,其中所述莫达非尼呈现为两种对映异构体的外消旋混合物的形式。

4. 权利要求 1 的方法,其中所述莫达非尼是对映异构体纯的或对映异构体富集的形式 R- 莫达非尼。

5. 权利要求 2 的方法,其中所述莫达非尼呈现为结晶形式。

6. 权利要求 2 的方法,其中所述莫达非尼包含莫达非尼多晶型物。

7. 权利要求 1 的方法,其中所述另外的活性剂包括非苯并二氮杂 类镇静剂。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述非苯并二氮杂 类镇静剂选自佐匹克隆、艾司佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆、加波沙朵、英地普隆,及其组合。

9. 权利要求 1 的方法,该方法还包括共同 - 给予有效治疗量的拟交感胺。

10. 权利要求 9 的方法,其中所述拟交感胺选自苯丙胺、苄非他明、安非他酮、对氯苯丁胺、可尔特罗、安非拉酮、多巴胺、多巴酚丁胺、麻黄碱、肾上腺素、麻黄宁、乙基去甲肾上腺素、芬氟拉明、非诺多泮、羟苯丙胺、异波帕胺、异他林、异丙肾上腺素、美芬丁胺、奥西那林、间羟胺、甲氧明、甲氧非那明、米多君、去甲肾上腺素、苯甲曲秦、苯甲吗啉、芬特明、苯肾上腺素、苯乙胺、苯丙醇胺、普瑞特罗、丙己君、普罗托醇、利托君、特布他林、异庚胺、酪胺,及其组合。

11. 权利要求 10 的方法,其中所述拟交感胺是芬特明。

12. 权利要求 1 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂是氨基磺酸酯化合物或磺酰脲化合物。

13. 权利要求 1 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂选自乙酰唑胺、布林唑胺、双氯非那胺、二氯磺胺、多佐胺 (dorzolamide)、呋塞米、咪唑、醋甲唑胺、苯丙氨酸、托吡酯、唑尼沙胺、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔和艾托考昔。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂是托吡酯。

15. 权利要求 2 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂是托吡酯。

16. 权利要求 1 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂和另外的活性剂被同时给予。

17. 权利要求 16 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂和另外的活性剂以还包含药学上可接受的赋形剂的单一药物制剂给予。

18. 权利要求 17 的方法,其中所述药物制剂是控释剂型。

19. 权利要求 18 的方法,其中所述药物制剂是每天给药一次的单位剂型,并且所述制剂每天给予一次。

20. 权利要求 1 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂和另外的活性剂经口服给予。

21. 权利要求 15 的方法,其中所述托吡酯的有效治疗量的范围大约在 5 mg 至 800 mg,而莫达非尼的有效治疗量的范围大约在 50 mg 至 400 mg。

22. 权利要求 21 的方法,其中所述托吡酯的有效治疗量的范围大约在 5 mg 至 400 mg,而莫达非尼的有效治疗量的范围大约在 50 mg 至 100 mg。

23. 权利要求 22 的方法,该方法还包括给予范围大约在 2.5 mg 至 15 mg 的有效治疗量的芬特明。

24. 一种用于在患者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的方法,该方法包括经对患者口服给药:

有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂,所述碳酸酐酶抑制剂选自乙酰唑胺、布林唑胺、双氯非那胺、二氯磺胺、多佐多佐胺、呋塞米、咪唑、醋甲唑胺、苯丙氨酸、托吡酯和唑尼沙胺;和

有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述碳酸酐酶抑制剂是托吡酯。

26. 一种药物制剂,其包含有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂,和以下药物的至少一种:
(a) 有效治疗量的拟交感胺;(b) 有效治疗量的莫达非尼;和(c) 有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂。

27. 权利要求 26 的制剂,其包含托吡酯、芬特明和莫达非尼。

28. 一种包装的药物制剂,其包含:

碳酸酐酶抑制剂和(a) 莫达非尼,(b) 非苯并二氮杂 类镇静剂,(c) 莫达非尼和非苯并二氮杂 类镇静剂两者,或(d) 莫达非尼和拟交感胺;和

在治疗 OSAS 中用于给予活性剂的使用说明书。

采用碳酸酐酶抑制剂和另外的活性剂的组合治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

[0001] 相关申请

本申请要求 2010 年 1 月 7 日提交的美国临时申请号 61/293,129 的优先权利,所述文献通过全文引用结合于本文。

技术领域

[0002] 本发明一般涉及用碳酸酐酶抑制剂治疗睡眠呼吸暂停 (sleep apnea), 且更具体地涉及用碳酸酐酶抑制剂和至少一种另外的活性剂的联合治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。本发明发现在医学和药物疗法领域中的用途。

[0003] 发明背景

当个体呼吸非常浅或完全停止经呼吸 10 秒钟或更长时期时,发生呼吸暂停,导致血氧水平下降。呼吸暂停通常发生在睡觉时并且使得个体醒来,或从深度睡眠转变成更浅的睡眠状态。“呼吸浅慢 (Hypopneas)”指的是也导致低氧血症的呼吸减少,但是比呼吸暂停的严重程度低。一般来说,呼吸暂停指的是气流或胸腔壁运动减少,比基线减低大约 25%,而呼吸浅慢指的是少于约 70% 的基线的减低。参见 K. Banno 等。(2007) *Sleep Medicine* 8(4):400-426。

[0004] 睡眠障碍的国际分类 (The International Classification of Sleep Disorders) - 第 2 版 (ICDS-2) 定义两类睡眠相关呼吸障碍,中枢性睡眠呼吸暂停综合征 (CSAS) 和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS)。混合睡眠呼吸暂停包括 CSAS 和 OSAS 两者。CSAS 和 OSAS 之间的区别与引起呼吸失调的机制有关。CSAS 涉及中枢神经系统 (CNS) 中的换气控制的功能紊乱,伴有从 CNS 传递给呼吸肌的冲动减少。而 OSAS,比 CSAS 常见得多,是由上气道物理性阻塞引起的紊乱。所述阻塞典型地由维持上气道开通的肌肉的异常控制和/或异常的颅面解剖学所致。OSAS 的普通风险因子包括肥胖、变大的扁桃腺和扁桃腺肥大和颅面畸形。

[0005] OSAS 已经凸显为常见的睡眠紊乱,其与过多的日间嗜睡以及包括动脉粥样硬化、高血压、心衰、夜间心律失常和心肌梗塞和中风的风险提高的更明显的问题相关。参见,如睡眠呼吸暂停:与心血管和脑血管疾病的关系 (*Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*), 第 2 版,Bradley 等,编著。(Informa Healthcare USA, Inc., 2010) (particularly Levitzky 等,第 10 章,第 163 页;Friedman 等,第 11 章,第 180 页;Lorenzo-Filho 等,第 13 章,第 219 页;Siccoli 等,第 14 章,第 237 页;Sorajja 等,第 15 章,第 261 页;和 Yumino 等,第 17 章,第 302 页)。典型地,当睡眠时发生重复性呼吸暂停或呼吸浅表事件时,作出 OSAS 的诊断,并将发生 5-15 次事件/小时分类为轻度 OSAS,发生 15-30 次事件/小时分类为中度 OSAS,而超过 30 次事件/小时分类为重度 OSAS。Banno 等。(2007),引用成人中的睡眠相关呼吸疾病:对综合征定义和在临床研究中的测量技术的建议 (*Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical*

Research), 于 Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999), Sleep 22(5):667-689 中。

[0006] 通常采用持续正气压 (Continuous Positive Air Pressure) (CPAP) 技术治疗 OSAS, 其中采用为此目的而特别设计的机器将持续的压缩空气气流给予患者。其他形式的治疗包括口内下颌徙前装置 (intraoral mandibular advancement devices) 和颅面外科 (craniofacial surgery)。这些方法既麻烦又昂贵, 且尽管已推荐和评价许多药物, 但是没有药物被证实成功治疗 OSAS。

[0007] 因此, 存在一种简单易行的治疗患有 OSAS 个体的方法的需求。

[0008] 发明简述

本发明述及本领域中的前述需求并提供罹患 OSAS 的患者一种药物治疗。该治疗包括共同 - 给予碳酸酐酶抑制剂与另外的一种或多种活性剂, 诸如莫达非尼 (modafinil) 和 / 或镇静剂, 优选非苯并二氮杂 类镇静剂。

[0009] 如在本文使用的术语“OSAS”, 申请人指的是如上定义的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 但是并不打算排除正在被治疗的个体患者也可具有某些程度的 CSAS 的可能性。

[0010] 此外, 对于“治疗 OSAS”, 申请人指的是 (1) 消除夜间呼吸暂停和 / 或呼吸浅慢, (2) 减少每小时和 / 或每夜呼吸暂停和 / 或呼吸浅慢的次数, 和 / 或 (3) 改善由正在接受治疗的个体所经历的每次呼吸暂停和 / 或呼吸浅表事件的程度 (如可经例如通过增加气流或胸腔壁运动的幅度所测定的)。虽然本文中的某些治疗方法和药物制剂也可减轻过多的日间嗜睡, 特别地, 当治疗包括给予莫达非尼和 / 或拟交感胺, 诸如芬特明, 任何这样的效果归属于本发明的方法, 其依靠如上解释的有效的 (1)、(2) 或 (3) 治疗 OSAS。

[0011] 于是, 在一个方面, 本发明提供在患者中通过共同 - 给予患者以下药物治疗 OSAS 的方法:

(a) 有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂; 和

(b) 有效治疗量的另外的活性剂, 其选自莫达非尼、非苯并二氮杂 类镇静剂, 及其组合。莫达非尼可呈现其两个对映异构体的外消旋混合物的形式, 或其可为分离的对映异构体 (即, R- 对映异构体或 S- 对映异构体, 如将在下文中详细解释的那样)。莫达非尼也可作为结晶形式, 和 / 或呈现前药、共轭体、活性代谢物的形式, 或呈现为另一个这样的衍生物、类似物或本领域普通技术人员已知的或可发现的相关化合物。

[0012] 在另一个方面, 本发明提供在患者中通过共同 - 给予患者以下药物治疗 OSAS 的方法:

(a) 有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂; 和

(b) 有效治疗量的莫达非尼。

[0013] 在另一个方面, 本发明提供在患者中通过共同 - 给予患者以下药物治疗 OSAS 的方法:

(a) 有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂;

(b) 如上的有效治疗量的莫达非尼; 和

(c) 如上指出的有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂, 如佐匹克隆、艾司佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆、加波沙朵、英地普隆等。

[0014] 在又一个方面, 本发明提供在患者中通过共同 - 给予患者以下药物治疗 OSAS 的方

法：

- (a) 有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂；和
- (b) 如上指出的有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂。

[0015] 在又一个方面，本发明提供在患者中通过共同 - 给予患者以下药物治疗 OSAS 的方法：

- (a) 有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂；
- (b) 如上的有效治疗量的莫达非尼；和
- (c) 有效治疗量的拟交感胺，此处拟交感胺可为，例如，芬特明、安非他酮、对氯苯丁胺 (chlorphentermine) 等。

[0016] 任何碳酸酐酶抑制剂可被用于本方法和制剂中。不愿受理论的约束，申请人推定，在联合疗法中包括碳酸酐酶抑制剂对于治疗 OSAS 的效力源自身体对由药物引起的代谢性酸中毒的反应（与 OSAS 患者经常经历的呼吸性酸中毒形成对照）。即，在碳酸酐酶的抑制导致血液 pH 下降时（由碳酸酐酶催化的该反应是使二氧化碳可逆水解而产生碳酸氢根离子和质子），身体通过更快和更深地呼吸以排除过多的二氧化碳的功能进行代偿，并因此恢复平衡。托吡酯 (topiramate)、唑尼沙胺 (zonisamide) 和乙酰唑胺为可在本发明上下文中使用的许多碳酸酐酶抑制剂的代表。

[0017] 在本发明的另一个方面，提供用于在患者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的方法，该方法包括口服给予患者：有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂，其选自乙酰唑胺、布林唑胺、双氯非那胺、二氯磺胺 (dichlorophenamide)、多佐胺、呋塞米、咪唑、醋甲唑胺、苯丙氨酸、托吡酯和唑尼沙胺；和有效治疗量的莫达非尼。在一个变化中，该方法还包括共同 - 给予有效治疗量的芬特明。

[0018] 在本发明的另一个方面，提供用于在患者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的方法，该方法包括口服给予患者基于每天的、有效治疗量的托吡酯和有效治疗量的芬特明。

[0019] 在本发明的又一个方面，提供用于在患者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的方法，该方法包括口服给予患者基于每天的、有效治疗量的托吡酯、有效治疗量的芬特明和有效治疗量的莫达非尼。

[0020] 本发明还涉及用于治疗 OSAS 的本方法的药物制剂：

在本实施方案的一个方面，提供用于治疗 OSAS 的药物制剂，该制剂包含有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂、有效治疗量的拟交感胺和有效治疗量的莫达非尼。

[0021] 在本实施方案的一个方面，提供用于治疗 OSAS 的药物制剂，该制剂包含有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂、有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂和有效治疗量的莫达非尼。

[0022] 在本实施方案的另一个方面，提供用于治疗 OSAS 的药物制剂，该制剂包含有效治疗量的磺胺类碳酸酐酶抑制剂和有效治疗量的莫达非尼。

[0023] 在本实施方案的另一个方面，提供用于治疗 OSAS 的药物制剂，该制剂包含有效治疗量的磺胺类碳酸酐酶抑制剂和有效治疗量的非苯并二氮杂 类镇静剂。

[0024] 在本实施方案的又一个方面，提供药物制剂，其包含托吡酯、芬特明、和莫达非尼。

[0025] 在本实施方案的又一个方面，提供药物制剂，其包含托吡酯、安非他酮和莫达非尼。

[0026] 在本实施方案的又一个方面，提供药物制剂，其包含唑尼沙胺、芬特明、和莫达非

尼。

[0027] 在本实施方案的又一个方面,提供药物制剂,其包含唑尼沙胺、安非他酮和莫达非尼。

[0028] 在本实施方案的又一个方面,提供药物制剂,其包含唑尼沙胺和莫达非尼。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明提供包装的药物制剂,其包含:

碳酸酐酶抑制剂和 (a) 莫达非尼 (modafinil), (b) 非苯并二氮杂 类镇静剂, (c) 莫达非尼和非苯并二氮杂 类镇静剂两者,或 (d) 莫达非尼和拟交感胺 ;和

在治疗 OSAS 中用于给予,如自我 - 给予活性剂的使用说明书。活性剂以治疗 OSAS 的治疗学上有效的量存在,并且可为分开的剂型或合并在单一剂型中,此处剂型常常是,但不总是经口服给予的。给药的使用说明书可包括参考逐步增量的 (escalating) 给药方案,其中一个或多个活性剂在开始时给予较低的日剂量,在其后的多个预定的时间点渐进式增加。理想地,提供滴定卡 (titration card),其设定至少四周的推荐剂量。

[0030] 发明详述

必须指出的是,如在本说明书和附属的权利要求书中使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指称对象,除非上下文另有明确所指。因而,例如,“活性剂”不仅指的是单个的活性剂,而且指两个或更多个不同活性剂的组合,“剂型”指的是剂型的联合以及指单一剂型等。

[0031] 除非另有所指,本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。对本发明的描述特别重要的特殊术语在下定义。除非另有定义,本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。

[0032] 当谈及活性剂时,申请人意欲术语“活性剂”不仅包括特定分子实体,而且还包括其药理学上可接受的、药理学上的活性类似物,包括,但不限于盐、酯、酰胺、前药、共轭物、活性代谢物、晶形 (包括多晶型物)、对映异构体和其他这样的衍生物、类似物和相关的化合物。

[0033] 术语化合物的“有效量”和“有效治疗量”意指活性剂的无毒的但是足以提供所需的效应的量,所述效应即对 OSAS 的治疗,由消除夜间呼吸暂停和 / 或呼吸浅慢,减少每小时和 / 或每夜呼吸暂停和 / 或呼吸浅慢次数,和 / 或改善由正在接受治疗的个体经历的每次呼吸暂停和 / 或呼吸浅表事件的程度来表示。

[0034] 术语“单位剂型”指含单次给药足以实现治疗效应的一定量的活性剂的药物制剂的任何形式。当制剂是片剂或胶囊剂时,剂型通常是这样的片剂或胶囊剂的一种。将以有效的方式提供最有效的结果而没有过量的给药的频率,将随具体的活性剂的特征,包括其药理学特征和其物理特征两者,诸如亲水性而变化。

[0035] 术语“控释”指的是其中药物不是立即释放的含药制剂或其部分,即“控释”制剂,给药并不导致立即释放药物进入吸收池 (absorption pool)。该术语可与如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995) 中定义的“非立即释放”交替使用。一般来说,如在本文中使用的术语“控释”包括持续释放 (sustained release) 和延迟释放 (delayed release) 制剂。

[0036] 术语“持续释放”(与缓释 (extended release) 同义) 用于其常规意义,指的是提

供在延长的时间段渐进释放药物的药物制剂,且优选,尽管不是必需,导致在延长的时间段内基本持久恒定的血药水平。术语“延迟释放”也用于其常规意义,指的是药物制剂给予患者后,在药物从制剂释放进入患者身体之前提供一段可检测的时间延迟。

[0037] “药学上可接受的”意指不是生物学或其它不合需要的材料,即可将该材料整合进给予患者的药用组合物中而不引起任何不合需要的生物学效应或以有害的方式与包含其的组合物中的任何其它组分相互作用。当使用术语“药学上可接受的”时,指的是药用载体或赋形剂,其暗示,所述载体或赋形剂符合所需毒理学和制造测试标准,或其纳入美国食品药品监督管理局制定的无活性成分指南 (the Inactive Ingredient Guide)。如在“药理学活性的”衍生物或类似物中的“药理学活性剂”(或简化为“活性剂”),指的是具有如本化合物相同类型的药理学活性和在程度上大约等价的衍生物或类似物。

[0038] 本发明涉及给予罹患 OSAS 的患者碳酸酐酶抑制剂和至少一种另外的活性剂。碳酸酐酶抑制剂一般为咪唑类(诸如就其本身而言的咪唑)、咪唑衍生物、氨基磺酸酯(诸如托吡酯)和磺胺类(诸如唑尼沙胺)。可有利地将任何碳酸酐酶抑制剂与本发明联合使用。适宜的碳酸酐酶抑制剂的实例包括,但不限于乙酰唑胺(Diamox™)、布林唑胺、双氯非那胺、二氯磺胺(Daranide™)、多佐胺、呋塞米、咪唑、醋甲唑胺(Neptazane™)、苯丙氨酸、托吡酯和唑尼沙胺。碳酸酐酶抑制剂也包括环加氧酶-2 酶选择性抑制剂(“cox-2 抑制剂”),诸如塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、艾托考昔等。与本发明联合使用的优选的碳酸酐酶抑制剂包括,但不限于乙酰唑胺、布林唑胺、双氯非那胺、二氯磺胺、多佐胺、呋塞米、咪唑、醋甲唑胺、苯丙氨酸、托吡酯、唑尼沙胺、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔和艾托考昔,而乙酰唑胺、唑尼沙胺和托吡酯是特别优选的。在口服给药时,依据本发明的方法有效治疗 OSAS 的托吡酯的日剂量,一般在约 5 mg 至约 800 mg 的范围内,更典型地在约 5 mg 至约 400 mg 的范围内,优选在约 25 mg 至约 250 mg 的范围内,而最佳在约 25 mg 至约 100 mg 范围内。日剂量可为不细分的,这样一天一次给予碳酸酐酶抑制剂,或可将日剂量分成二至四的单独剂量。优选地,如将在下文讨论的,或者每天一次或者每天两次,以持续释放形式给予托吡酯,以达到在上述范围内的日剂量。应该认识到,托吡酯以及其他碳酸酐酶抑制剂的日剂量,通常表示以采用相同的给药方式已知的和/或对先前已知的适应症所开具处方的日剂量的大约 25% 至 200%,更通常 25% 至 100%,而最典型地 25% 至 75%(如,例如在临床医师办公桌参考书 (Physicians' Desk Reference) 中提出的)。

[0039] 在优选的实施方案中,碳酸酐酶抑制剂的剂量在疗法启动时逐渐增加,一般经约三至十周的时期,更通常经约三至约八周的时期,从相对低的最初剂量开始,以减少不需要的副作用的可能性。谈及托吡酯,例如,典型的剂量方案如下:给予每天约 25 mg 首次治疗约 5-7 天;给予每天约 50 mg,持续下一个约 5-7 天;给予每天约 75 mg,持续下一个约 5-7 天;给予每天约 100 mg,持续下一个 5-7 天;并且随后,每天继续给予本文前文指定范围的维持剂量。

[0040] 在一个实施方案中,另外的活性剂是莫达非尼。莫达非尼是具有中枢神经系统活性的药物并且被开发作为治疗与嗜眠发作相关的日间过多嗜睡的药物。莫达非尼主要的药理学活性,如苯丙胺(amphetamine)-样药物那样,是促进觉醒,最初用于治疗患有嗜眠发作的患者,如所指出的,最近用于减少与 OSAS 相关的日间嗜睡和倒班工作睡眠障碍(shift work sleep disorder) (SWSD)。除了减少与 OSAS 相关的日间嗜睡以外,莫达非尼既未被核

准用于治疗 OSAS 本身,也未被确认用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停本身。

[0041] 莫达非尼,也已知为 2-[(二苯基甲基)亚硫酰基]-N-乙酰胺或二苯甲基亚磺酰基 (benzhydrylsulphonyl) 乙酰胺,是合成的乙酰胺衍生物,在 Lafon 的美国专利号 4,177,290 中描述了其结构和合成。莫达非尼的化学式是 $C_{15}H_{15}NO_2S$ 且其分子量是 273.35 g/mol。莫达非尼不溶于水和环己烷,难溶于或微溶于甲醇和丙酮。外消旋化合物的熔点为 163-165 °C。莫达非尼在硫原子上具有不对称中心,因而,作为两个光学异构体存在,即对映异构体。已经描述各个单一的对映异构体的合成;参见,如 Rebiere 等的美国专利号 7,317,126,而在单独给药时 R-对映异构体(也被称为“阿莫达非尼 (armodafinil)”)已经显示治疗效用。也已经描述了莫达非尼的多种类似物和衍生物,包括多种结晶和多晶型物形式;参见 Broquaire 等的美国专利号 6,992,219 和 Neckebrook 的美国专利号 7,132,570。所有这些形式、类似物、衍生物、对映异构体等,如在本文较早时指出的,意欲纳入术语“莫达非尼”中。

[0042] 莫达非尼可作为 Provigil[®] 从商业渠道获得,其由 West Chester Pa. 的 Cephalon, Inc. 制造和上市。Provigil[®] 作为含 100 mg 或 200 mg 的莫达非尼的片剂供应。因此,提供在最终药用容器中的一个或多个单位剂量的莫达非尼作为其活性成分的治疗性包装为商业上可获得的。在伴随的药用容器提供的文献是使用说明书,其给出用于治疗日间嗜睡的莫达非尼日剂量是 200 mg/天作为早上的单次剂量的用药说明。当用碳酸酐酶抑制剂,诸如托吡酯时,本文,即在本方法的上下文中,莫达非尼的优选的口服日剂量,大约为已知的和/或对先前已知适应症的处方的日剂量的 25% 至 200%,更通常为 25% 至 100%,而最典型地为 25% 至 75%。从而,在本文上下文中,莫达非尼优选的日剂量范围在约 50 mg 至 400 mg,更通常约 50 mg 至 200 mg,而最典型地约 50 mg 至约 150 mg。在给予阿莫达非尼,即莫达非尼的对映异构体纯的或富集形式的 R-对映异构体时,优选的日剂量将为以上指定的剂量的大约一半。

[0043] 在另一个实施方案中,与碳酸酐酶抑制剂共同-给予的另外的活性剂,如托吡酯,是非苯并二氮杂类镇静剂。用于本文的非苯并二氮杂类镇静剂的实例包括,但不限于佐匹克隆、艾司佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆、加波沙朵和英地普隆,本文优选的口服日剂量相应于这些活性剂的已知和/或处方的日剂量的 25% 至 200%,更通常 25% 至 100%,而最典型地 25% 至 75%。

[0044] 在再一个实施方案中,另外的活性剂包括至少两种活性剂的混合物。在这样的情形一个实例中,如上描述的,与莫达非尼和非苯并二氮杂类镇静剂两者一起给予碳酸酐酶抑制剂。

[0045] 在本发明的又一个实施方案中,提供治疗 OSAS 的方法,其包括联合给予如上描述的有效治疗量的碳酸酐酶抑制剂以及也如上描述的有效治疗量的莫达非尼,其中所述方法还包括共同给予有效治疗量的拟交感胺。

[0046] 拟交感胺,包括儿茶酚胺类,为模拟激活交感神经系统的药物的作用的胺药物,诸如肾上腺素和去甲肾上腺素。因而,拟交感胺包括苯丙胺、苄非他明、安非他酮、对氯苯丁胺、可尔特罗、安非拉酮、多巴胺、多巴酚丁胺 (dobutamine)、麻黄碱、肾上腺素、麻黄宁 (epinine)、乙基去甲肾上腺素、芬氟拉明 (fenfluramine)、非诺多泮 (fenoldapam)、羟苯丙胺、异波帕胺、异他林、异丙肾上腺素、美芬丁胺、奥西那林、间羟胺、甲氧明、甲氧非那

明、米多君、去甲肾上腺素、苯甲曲秦 (phendimetrazine)、苯甲吗啉 (phenmetrazine)、芬特明、苯肾上腺素、苯乙胺、苯丙醇胺、普瑞特罗、丙己君、普罗托醇 (protokylol)、利托君、特布他林 (terbutaline)、异庚胺 (tuaminoheptane)、酪胺 (tyramine) 及其酸加成盐, 或者有机盐或者无机盐。一些上述拟交感胺的常见酸加成盐包括, 但不限于多巴酚丁胺盐酸盐、肾上腺素酒石酸氢盐、乙基去甲肾上腺素盐酸盐、甲磺酸非诺多泮、羟基苯丙胺氢溴酸盐、异丙肾上腺素盐酸盐、美芬丁胺硫酸盐、间羟胺酒石酸氢盐、甲氧明盐酸盐、去甲肾上腺素酒石酸氢盐、苯肾上腺素盐酸盐和特布他林硫酸盐。

[0047] 优选地, 拟交感胺是芬特明、安非他酮或对氯苯丁胺, 而芬特明和安非他酮是特别优选的。在一个作为例证的实施方案中, 给予的碳酸酐酶抑制剂是托吡酯, 而给予的拟交感胺是芬特明, 其中托吡酯的日剂量如上给出的那样, 而共同 - 给予的芬特明的相应日剂量是使托吡酯的日剂量对芬特明的日剂量的重量比例范围在约 2.5:1 至约 20:1, 典型地在约 5:1 至约 20:1 范围内。在另一个作为例证的实施方案中, 给予的碳酸酐酶抑制剂是托吡酯, 而给予的拟交感胺是安非他酮, 其中托吡酯的优选的日剂量如上给出的那样, 而共同 - 给予的相应的安非他酮的日剂量是使托吡酯的日剂量对安非他酮的日剂量的重量比例范围在约 1:5 至约 3:1, 优选的范围在约 1:4 至约 2:1, 最优选的范围在约 1:4 至约 1.5:1。

[0048] 可采用任何适当的给药模式实施活性剂的给药。因而, 例如, 可经口服或肠胃外给药, 尽管口服给药是优选的。

[0049] 基于预定的给药模式, 药物制剂可为固体、半 - 固体或液体, 诸如, 例如, 片剂、胶囊剂、囊片剂、液体剂、混悬剂、乳剂、栓剂、颗粒剂、丹剂 (pellet)、磁珠剂 (bead)、散剂等, 优选呈现适宜于单次给予精准剂量的单位剂型。可采用药物制剂领域已知的、并在相关的教材和文献, 如在 Remington: 药物科学与实践 (*The Science and Practice of Pharmacy*) (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995) 中描述的常规方法制备适宜的药物制剂和剂型。口服给药和由此的口服剂型一般是优选的, 且包括片剂、胶囊剂、囊片剂、溶液剂、混悬剂和糖浆剂, 并且也包括多数的颗粒剂、磁珠剂、散剂或可或可不包囊的丸剂。优选的口服剂型是胶囊剂和片剂。

[0050] 如上指出的, 将本发明组合物配制为易于给药和均匀剂量的单位剂型是特别有利的。如本文使用的, 术语“单位剂型”指的是适宜作为针对将要治疗的个体的单一剂量的物理上的离散单位。即, 将组合物配制成各自含活性剂的预定量的、“单位剂量”的量的离散剂量单位, 所述量是经计算的, 与必需的药用载体组合以产生想要的治疗效应。本发明的单位剂型的规格取决于将要递送的活性剂的独特的特征。还可通过参考各组分的惯常的剂量和给药模式确定剂量。应该指出的是, 在一些情况下, 组合的两个或更多个单一剂量单位提供有效治疗量的活性剂, 如两种片剂或胶囊剂合一起可提供有效治疗剂量的各个活性剂, 这样在每个片剂或胶囊剂中的单位剂量大约为治疗有效量的 50%。

[0051] 可采用标准的片剂加工工艺和设备生产片剂。优选直接压片和制粒技术。除了活性剂, 片剂一般还将包含惰性的、药学上可接受的载体材料, 诸如粘合剂、滑润剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、着色剂等。

[0052] 胶囊剂也是优选的口服剂型, 在这种情况下, 可将液体或固体形式的含活性剂的组合物 (包括粒子料, 诸如颗粒、珠粒、粉末或小丸) 装入胶囊。适宜的胶囊剂可或者为硬的或者为软的, 并且一般由明胶、淀粉或纤维素材料制成, 优选明胶胶囊剂。两半式

(Two-piece) 硬明胶胶囊剂优选例如明胶带等密封。参见,例如,在本文前文引用的 Remington: 药物科学和实践 (The Science and Practice of Pharmacy), 其描述了制备形成胶囊的药品的方法和材料。

[0053] [00068] 如果需要,可配制其中片剂、胶囊剂、囊片剂或颗粒剂的口服剂型,以提供使碳酸酐酶抑制剂和 / 或另外的活性剂的控制释放,并且在优选的实施方案中,本制剂是控释口服剂型。一般地,提供持续释放的剂型,即从给患者身体的剂型经延长的时间段逐渐释放一个或多个活性剂,特别是碳酸酐酶抑制剂的剂型,典型地提供在约 4 至约 12 小时范围,典型地在约 6 至约 10 小时的范围的时间段内基本恒定的血药水平。在特别优选的实施方案中,在口服给予含碳酸酐酶抑制剂的剂型后血药水平确实逐渐增加,以使血药峰值水平 (一般地,对于托吡酯为约 50-200 $\mu\text{g/ml}$,对于唑尼沙胺为约 1-5 $\mu\text{g/ml}$,或对于乙酰唑胺为约 10-35 $\mu\text{g/ml}$) 直到至少过去 4-6 小时才能达到,血药水平的增加率大致是线性的。另外,在优选的实施方案中,血药水平在持续释放期的末尾平稳地逐渐增加。

[0054] 一般地,如将为本领域普通技术人员所认识到的是,通过将活性剂分散在可逐渐水解的材料,诸如亲水聚合物的基质中,或通过用这样的材料对含药固体剂型进行包衣,配制持续释放剂型。用于提供持续释放的衣料或基质的亲水聚合物包括,例如:纤维素性聚合物,诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素和羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸烷基酯等形成的共聚物,如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和 / 或甲基丙烯酸乙酯的共聚物;和乙烯基聚合物和共聚物,诸如聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基乙酸酯和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物。

[0055] 本文优选的持续释放剂型由可从 Rohm Pharma (Germany) 以 "Eudragit" 商品名获得的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物组成。Eudragit 系列 E、L、S、RL、RS 和 NE 共聚物,作为溶解于有机溶剂、水性分散剂中或作为干粉剂为可用到的。优选的丙烯酸酯聚合物是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物,诸如 Eudragit L 和 Eudragit S 系列聚合物。

[0056] 依据本发明的用于胃肠外给药的制剂包括灭菌水性和非水性溶液剂、混悬剂和乳剂。可注射的水性溶液剂包含水溶性形式的活性剂。非水性溶剂或溶媒的实例包括脂肪油类,诸如橄榄油和玉米油、合成的脂肪酸酯类,诸如油酸乙酯或甘油三酸酯,低分子量醇类,诸如丙二醇,合成的亲水聚合物,诸如聚乙二醇、脂质体等。

[0057] 胃肠外制剂也可含辅助剂,诸如助溶剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂和稳定剂,而水性混悬剂可含增加混悬剂的粘度的物质,诸如羧基甲基纤维素钠、山梨醇和右旋糖酐。通过掺入杀菌剂、经除菌过滤器过滤、辐射或加热,使可注射的制剂灭菌。也可采用灭菌的可注射用介质制备它们。活性剂也可干燥的,如冷冻干燥法,形成可在经注射给药之前即用适宜的溶媒再水合的制剂。

[0058] 也可采用常规的透皮药物传递系统,通过皮肤给予活性剂,其中所述活性剂被包含在贴在皮肤上用作药物传递装置的层状结构中。在这样的结构中,药物组合被包含在层,或在上背层 (upper backing layer) 之下的“贮库”中。层状结构可包含单一的贮库,或其可包含多个贮库。在一个实施方案中,贮库包含药学上可接受的接触粘合材料的聚合物基质,所述材料起着在药物传递过程中使系统粘附于皮肤的作用。或者,含药贮库和皮肤接触粘合剂呈现为分开的和独特的各层,粘合剂在贮库下面,在此情况下,其或者可为如上

描述的聚合性基质,或其可为液体或水凝胶贮库,或其可呈现为某种其他形式。透皮药物传递系统还可含皮肤渗透促进剂。

[0059] 除了之前描述的制剂之外,可将所述活性剂配制成控释,优选经延长的时间段持续释放活性剂的贮库制剂 (depot preparation)。这些持续释放的剂型一般经植入法 (如皮下或肌肉内或经肌肉内注射) 给药。

[0060] 与本文的活性剂组合,即碳酸酐酶抑制剂与 (1) 莫达非尼, (2) 莫达非尼和非苯并二氮杂 类镇静剂, (3) 非苯并二氮杂 类镇静剂或 (4) 莫达非尼和拟交感胺诸如芬特明,另外的活性剂将在某些情况下减少实现治疗效应所需的碳酸酐酶抑制剂的量,如拟交感胺,诸如芬特明或安非他酮可减少碳酸酐酶抑制剂,诸如托吡酯、唑尼沙胺、或乙酰唑胺的最小有效量。

[0061] 如本发明方法涉及联合疗法,可在一天的相同的或不同的时间分别地给予各活性剂,或在单一的药物制剂中给予它们。在该实施方案中,其中与莫达非尼和与碳酸酐酶抑制剂,诸如托吡酯一起给予拟交感胺,一般优选的是,在早于给予碳酸酐酶抑制剂的那天,给予拟交感胺。在类似的方法中,所述剂型可含碳酸酐酶抑制剂以及莫达非尼和拟交感胺,并且拟交感胺优选为即释形式而碳酸酐酶抑制剂和莫达非尼任选为控释形式。作为实例,用于每天给药一次的本发明的联合剂型可含 (1) 本文较早前指定的治疗有效量的莫达非尼, (2) 控释 (如持续释放) 形式的、范围在约 5 mg 至约 800 mg 托吡酯,优选 约 25 mg 至约 250 mg 托吡酯和最佳约 25 mg 至约 100 mg 托吡酯,和 (3) 或者即释形式的芬特明,或者控释形式的安非他酮,以提供如上指定的托吡酯对芬特明的重量比例,或托吡酯对安非他酮的重量比例的量存在的另外的活性剂。在本发明的其他制剂中,两个或更多个另外的活性剂,其可为或可不为相同的药物类别 (如拟交感胺),可连同碳酸酐酶抑制剂一起存在于组合中。在这样的情况下,相对于如果仅使用单个添加的药物时所需的量而言,将一般地减少所存在的任一或各个单一的另外的活性剂的有效量。这样的每天给药一次的制剂的特别实例包括如下:

- (1) 200 mg 托吡酯、15 mg 芬特明 ;50 mg 莫达非尼 ;
- (2) 200 mg 托吡酯、10 mg 芬特明 ;200 mg 莫达非尼 ;
- (3) 150 mg 托吡酯、15 mg 芬特明 ;50 mg 莫达非尼 ;
- (4) 150 mg 托吡酯、10 mg 芬特明 ;100 mg 莫达非尼 ;
- (5) 100 mg 托吡酯、15 mg 芬特明 ;50 mg 莫达非尼 ;
- (6) 100 mg 托吡酯、10 mg 芬特明 ;200 mg 莫达非尼 ;
- (7) 200 mg 托吡酯、300 mg 安非他酮 ;100 mg 莫达非尼 ;
- (8) 200 mg 托吡酯、250 mg 安非他酮 ;200 mg 莫达非尼 ;
- (9) 200 mg 托吡酯、200 mg 安非他酮 ;100 mg 莫达非尼 ;
- (10) 200 mg 托吡酯、150 mg 安非他酮 ;50 mg 莫达非尼 ;
- (11) 200 mg 托吡酯、100 mg 安非他酮 ;400 mg 莫达非尼 ;
- (12) 100 mg 托吡酯、300 mg 安非他酮 ;200 mg 莫达非尼 ;
- (13) 100 mg 托吡酯、250 mg 安非他酮 ;100 mg 莫达非尼 ;
- (14) 100 mg 托吡酯、200 mg 安非他酮 ;50 mg 莫达非尼 ;
- (15) 100 mg 托吡酯、150 mg 安非他酮 ;200 mg 莫达非尼 ;和

(16) 100 mg 托吡酯、100 mg 安非他酮 ;100 mg 莫达非尼。

[0062] 如可从前文推断的那样,除了含 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg 莫达非尼之外,代表性的托吡酯 / 芬特明制剂典型地含 100 mg 至 200 mg 托吡酯和 100 mg 至 300 mg 安非他酮 ;10 mg 至 15 mg 芬特明 ;或 100 mg 至 300 mg 安非他酮和 5 mg 至 10 mg 芬特明。

[0063] 本文提及的所有专利、专利申请和出版物通过全文参考结合于本文。然而,在包含明确定义 (express definition) 的专利、专利申请或出版物通过参考结合于本文时,这些明确定义应该被理解为适用于找到它们的、结合的专利、专利申请或出版物中,而不适用于本申请的正文的其余部分,尤其是本申请的权利要求书中。

[0064] 应该理解的是,在已经结合其优选的特别的实施方案描述本发明时,之前的叙述意欲举例阐述本发明而不是限制本发明的范围。本领域技术人员应该理解,可作出各种变化,并且可取代等价物而不背离本发明的范畴,并且还理解,其他方面、优势和修改对于本发明所属领域技术人员而言将是显而易见的。

[0065] 可如本文描述的那样,和 / 或如在 Najarian 的美国专利号 7,056,890 和 7,533,818 中和在 Tam 等的美国专利公布号 2008/0255093、Najarian 等的 2008/0312163 中描述的那样 (全部共同转让给 Vivu, Inc. (Mountain View, CA)),制备含有碳酸酐酶抑制剂和至少一种另外的活性剂的制剂。可采用已知的体外和体内技术,如例如在参见,如睡眠呼吸暂停 :与心血管和脑血管疾病的关系 (*Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*), 第 2 版,Bradley 等,编著。(Informa Healthcare USA, Inc., 2010) 中描述的那样,对本发明的联合疗法治疗 OSAS 进行评估。

实施例

[0066] 可实施本领域已知的和 / 或在有关文献和教材中描述多种技术以证明本文的组合在治疗 OSA 中的效用。

[0067] 在大鼠中评价苏醒促进活性 (Wake Promoting Activity) :可实施由 Edgar 等. (1997) J. Pharmacol. Exper. Therap. 283:757-769 描述的方法学,以评价本发明组合物的苏醒促进活性。具体地,使雄性 Wistar 大鼠麻醉和用植入物进行手术准备用于记录慢性 EEG (脑电图) 和 EMG (肌电图) 活性。在手术导入植入物后的一周内,使大鼠保持于受控环境并给予抗生素预防感染。在使术后康复的那周之后,对从 4 至 8 只大鼠的各组评价组合物,经一个或两个分开的试验期实施评价。用不同的组合物试验每一只动物最多十周,连续试验间隔至少七天。各实验中包括对照组,对照组接受莫达非尼和 / 或非苯并二氮杂 类镇静剂,但是无碳酸酐酶抑制剂或拟交感胺。采用选择的给药模式在每天的同一时间进行给药,如腹膜内注射体积大约 5 mL/kg。通过手动测定睡眠和苏醒活性采用可用到的软件,如由 University of Michigan, Ann Arbor 的 Mark Opp 开发的 Icelus 软件,进行睡眠 / 苏醒计分。采用商业上可获得的或另外已知的手段探测 EEG 和 EMG 信号 ;Icelus 程序显示探测到的在六秒钟时间段的 EEG 和 EMG 值。依据 EEG 频率和振幅特征的视觉分析和 EMG 活性,将觉醒状态计分为苏醒的,快速动眼期 (REM) 或慢波或非 -REM 睡眠 (NREM),如本领域现在已知的 (参见 Opp 等. (1994) Amer. J. Physiol. 266:R688-95 ;van Gelder (1991) Sleep 14:48-55 ;Edgar 等. (1997) J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:757-69 等)。可使用两个因素确定受试组合物是否展示出苏醒 - 增强活性。第一个因素是在给药后三十分

期间的醒觉时间的相对量；第二个因素是在给药后头三个小时内总的醒觉时间）。将所有活性值与各个试验的相应的对照组值进行对比。

[0068] 采用任一种评价模式，期望本发明的组合物展示出更多的醒觉时间，因而，证明在上述试验中的苏醒－促进活性的效用。也期望本发明的组合物采用已知的或将要开发的备选试验证明苏醒－促进活性的效用。

[0069] 在罹患 OSA 的病人中评价：罹患 OSA 的患者参与睡眠研究，其中整夜监测吸气和呼气两者期间的气流和压力。采用呼吸运动描记器（pneumotacograph）检测气流和压力，将所述描记器纳入覆盖在患者鼻子和嘴巴的面罩内，并通过检测通过线性电阻的压力下降而工作。在采用该方法评价本发明的组合物之前，分析各个患者的呼吸暂停的程度、频率以及气流和压力的变化的时间。当检测到气流为零时，呼吸暂停即发生了；此通常在呼气的中间和末尾发生。呼吸暂停事件的频率产生呼吸暂停指数（AI），其被定义为每单位时间呼吸暂停事件的次数，通常为每小时时间呼吸暂停事件的次数。给予患者本发明组合物以评价其降低呼吸暂停事件的严重程度（如通过检测气流相对增加）以及 AI。