



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0053061
(43) 공개일자 2024년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5375 (2006.01) A61F 5/56 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5375 (2013.01)
A61F 5/566 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7010354
(22) 출원일자(국제) 2022년08월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/041990
(87) 국제공개번호 WO 2023/034265
국제공개일자 2023년03월09일
- (30) 우선권주장
63/239,064 2021년08월31일 미국(US)
- (71) 출원인
애프니메드, 인코포레이티드 (텔라웨어)
미국 매사추세츠 케임브리지 존 เอฟ. 케네디 스트리트 39 플로어 4 (우: 02138)
- (72) 발명자
화이트, 데이비드, 피.
미국 80246 콜로라도 덴버 이스트 시다 애비뉴 4340
타란토-몬테무로, 루이지
미국 02445 매사추세츠 브룩라인 체스트넛 힐 애비뉴 639 아파트먼트 1
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

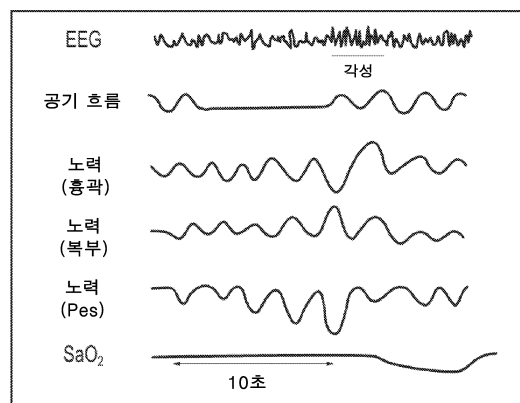
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 수면 무호흡증을 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)를 투여하여 인두 기도 허탈(예를 들어, 수면 무호흡증)을 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 치료는 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/138 (2013.01)

A61K 31/216 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

파카스, 로날드

미국 21029 메릴랜드 클라크스빌 미스티 라이즈 코
트 12040

밀러, 로렌스, 지.

미국 02138 매사추세츠 케임브리지 브래틀 스트리
트 125

명세서

청구범위

청구항 1

인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 NRI가 노르에피네프린 선택적 재흡수 저해제(NSRI)인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 NSRI가 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 NRI가 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테니록사진 및 벤라팍신, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 노르에피네프린 비선택적 재흡수 저해제(NNRI)인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 NRI가 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 NRI가 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 무스카린성 수용체 길항제(MRA)를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 MRA가 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움 및 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 MRA가 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리텐, 클리디늄, 시크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로시클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸 및 트리헥시페니딜 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 MRA가 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 20 내지 약 150mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 25 내지 약 100mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 16

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약 2 mg 내지 약 6 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 수면제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 수면제는 트라조돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 수면제는 졸피뎀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NRI, MRA 및/또는 수면제가 단일 조성물로 투여되는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 단일 조성물이 경구 투여 형태인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 경구 투여 형태가 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐 또는 패치인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 단일 조성물이 즉시 방출 제형인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 20 내지 약 150 mg의 용

량으로 투여되고, 상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며, 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 2 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 20 내지 약 50 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 2 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 50 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 2 내지 약 10mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, 상기 단일 조성물이 조절 방출 제형인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 NRI가 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 20 내지 약 150 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 NRI가 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 1 내지 약 5 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 NRI가 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 20 내지 약 50 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 2 내지 약 6 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 NRI가 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 약 50 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되고, 상기 MRA가 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이며 약 2 내지 약 6 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 방법.

청구항 35

제21항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 조성물이 하악 전진 장치(MAD) 치료법의 시작 전에 투여되는 방법.

청구항 36

제21항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단일 조성물이 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 병용으로 투여되는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 상태가 수면 무호흡증인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 상태가 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 상태가 코골이인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 인두 기도 허탈과 연관된 상태가 단순 코골이인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 완전히 의식이 없는 상태에 있는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 완전히 의식이 없는 상태가 수면인 방법.

청구항 43

인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI), 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및 하악 전진 장치(MAD).

청구항 44

인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI), 수면제 및 하악 전진 장치(MAD).

청구항 45

인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 (a) 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 하악 전진 장치(MAD)를 포함하는 치료 조합.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 약제학적 조성물에 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제를 추가로 포함하는 치료 조합.

청구항 47

인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD).

청구항 48

수면 무호흡증 치료에 사용하기 위한 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD).

청구항 49

코골이 치료에 사용하기 위한 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD).

발명의 설명**기술 분야**[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 8월 31일자로 출원된 미국 가출원 제63/239,064호의 우선권 및 이익을 주장하며, 이 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)를 투여함으로써 인두 기도 허탈(예를 들어, 수면 무호흡증)을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)은 수면 중 인두 기도의 허탈로 인해 발생하는 흔한 장애이다. OSA는 건강에 심각한 결과를 초래할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 한 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)를 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0007] 본 발명의 이러한 측면의 실시양태는 다음의 선택적 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 저해제(NSRI)이다. 일부 실시양태에서, NSRI는 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, NRI는 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테니록사진 및 벤라팍신 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 노르에피네프린 비선택적 재흡수 저해제(NNRI)이다. 일부 실시양태에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, NRI는 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 무스카린성 수용체 길항제(MRA)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, MRA는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움 및 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MRA는 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 시크리민, 디시클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소시클리움, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클이민, 옥시페노늄, 프로시클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸 및 트리헥시페니딜 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체에게 수면제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 수면제는 트라조돈, 졸피뎀, 에스조피클론, 벤조디아제핀, 가바펜틴, 티아가빈 및 자이렘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 수면제는 트라조돈이다. 일부 실시양태에서, 수면제는 졸피뎀이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 20 내지 약 150 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트

로키, 캡슐 또는 패치이다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 즉시 방출 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 즉시 방출 제형이고, NRI는 약 20 내지 약 150 mg의 용량으로 투여되고, MRA는 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 즉시 방출 제형이고 NRI는 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되고 MRA는 약 2 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 즉시 방출 제형이고 NRI는 약 20 내지 약 50 mg의 용량으로 투여되고 MRA는 약 2 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 조절 방출 제형으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 조절 방출 제형이고, NRI는 약 20 내지 약 150 mg의 용량으로 투여되고, MRA는 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 조절 방출 제형이고, NRI는 약 25 내지 약 100mg의 용량으로 투여되고, MRA는 약 2 내지 약 6mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 조절 방출 제형이고, NRI는 약 20 내지 약 50 mg의 용량으로 투여되고, MRA는 약 2 내지 약 6 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 조절 방출 제형이고, NRI는 약 40 내지 약 80 mg의 용량으로 투여되고, MRA는 약 2 내지 약 6 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 하악 전진 장치(MAD) 치료법의 시작 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 단일 조성물은 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 인두 기도 허탈과 연관된 상태는 수면 무호흡증이다. 일부 실시양태에서, 인두 기도 허탈과 연관된 상태는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 실시양태에서, 인두 기도 허탈과 연관된 상태는 코골이이다. 일부 실시양태에서, 인두 기도 허탈과 연관된 상태는 단순 코골이이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태에 있다. 일부 실시양태에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다. 일부 실시양태는 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제를 추가로 포함한다.

[0009] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 (a) 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 하악 전진 장치(MAD)를 포함하는 치료 조합을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제를 추가로 포함한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수면제(예를 들어, 트라조돈 또는 졸피뎀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 수면 무호흡증의 치료에 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면은 코골이를 치료하는데 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 측면은 수면 무호흡증의 치료에 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수면제(예를 들어, 트라조돈 또는 졸피뎀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0015] 본 발명의 또 다른 측면은 코골이 치료에 사용하기 위한, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수면제(예를 들어, 트라조돈 또는 졸피뎀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 하악 전진 장치(MAD)를 제공한다.

[0016] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에 사용하기 위한 방법 및 재료가 본원에 기술되며; 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료도 사용될 수 있다. 재료, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이

며 제한하려는 의도는 없다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 목록 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 제어할 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 도면, 그리고 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 다음 도면은 예로서 제공되며 청구된 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

도 1은 폐쇄성 무호흡증의 그래픽 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 공기 흐름을 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽과 복부의 움직임 및 식도 압력의 변화에 따른 환기 노력(ventilator effort)을 보여주며, 이들 모두는 폐쇄된 상부 기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 옥시헤모글로빈 포화도를 나타낸다.

도 2는 본원에 기술된 MandADO 연구 디자인의 개요이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 인간의 경우, 인두 기도 영역에는 뼈 또는 연골 지지대가 없으며 근육에 의해 개방이 유지된다. 수면 중에 이들 근육이 이완되면 인두는 허탈되어 공기 흐름이 중단될 수 있다. 도 1에서 볼 수 있듯이, 식도 압력 변화의 증가에 의해 보여지는 폐쇄를 극복하기 위한 시도로, 환기 노력은 계속되고 증가한다. 폐쇄된 기도에 대해 횡경막이 수축한 결과로서 흉곽 및 복부 움직임은 반대 방향으로 이루어져, 복벽은 팽창하고 흉벽은 안쪽으로 함몰되도록 한다.

[0020] 호흡하려는 노력을 증가시키면 수면으로부터 각성되고 EEG에 가시화되며(도 1), 기도 개방 및 정상적인 호흡의 재개가 초래된다. 무호흡 중 공기 흐름의 부족은 또한 옥시헤모글로빈 포화도의 저하에 의해 보여지는 저산소증도 유발한다(도 1). 중증도는 일반적으로 수면 시간당 발생하는 무호흡증(적어도 10초 동안 호흡 중단) 및 저호흡증(감소된 공기 흐름 및 산소 포화도)의 합산 평균 횡수인 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 사용하여 측정한다(Ruehlmann, WR. 등, The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0021] 도 1은 폐쇄성 무호흡증의 그래픽 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 공기 흐름을 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽과 복부의 움직임 및 식도 압력의 변화에 의한 환기 노력을 보여주며, 이들 모두는 폐쇄된 상부 기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 옥시헤모글로빈 포화도를 나타낸다.

[0022] OSA의 엄격한 정의가 사용되는 경우(시간당 >15회의 AHI 또는 주간 졸음 동안 시간당 >5회의 AHI), 추정 유병률은 남성의 경우 약 15%, 여성의 경우 5%이다. 미국에서는 약 3천만 명이 OSA를 앓고 있고, 그 중 약 600만 명이 진단을 받았다. 미국에서 OSA의 유병률은 노화 및 비만을 증가로 인해 증가하는 것으로 나타난다. OSA는 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 자동차 사고, 작업장 사고 및 피로/생산성 상실을 포함한 주요 동반 질환 및 경제적 비용과 연관이 있다. (Young, T. 등, WMJ 2009; 108:246; Peppard, PE. 등, Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

[0023] 현재의 선도적인 치료법은 지속적인 기도 양압(CPAP)이다. CPAP는 사실상 모든 환자에게 효과적이며 진단받은 환자의 약 85%가 CPAP를 처방받지만 순응도는 낮다. 환자들은 CPAP가 불편하고 종종 참을 수 없다는 것을 발견한다; 적어도 30%의 환자(최대 80%)는 정기적으로 비순응성이어서 치료되지 않는다(Weaver, TE. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). 다양한 성공률을 보이는 다른 치료 양식으로는 구강 기기(10%) 및 수술(5%)을 포함하지만, 둘 모두 일반 대중에게 효과적이지 않을 가능성이 있다.

[0024] 잠자는 인간의 인두 근육을 활성화시키는 약물에 대한 검색은 실망스러웠고; 세로토닌 재흡수 저해제, 삼환계 항우울제 및 진정제와 같은 제제는 모두 인간을 대상으로 테스트되었으며 OSA 중증도를 줄이는 데 효과가 없는 것으로 나타났다. 예를 들어, Hudge, DA. 등, Chest. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell LG. 등, N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal RB. 등, Sleep Med. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall, NS. 등 Sleep 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert, DJ. 등, Clin Sci (Lond). 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro, L. 등, Sleep 2017 Feb 1;40(2):ZSW047 참조.

[0025] 최근 연구에서, 취침 전에 투여되는 "아토옥시"라고 불리는 아토목세틴과 옥시부티닌의 조합은 광범위한 중증도를 갖는 환자의 OSA를 감소시키는 것으로 나타났다. 하룻밤 동안 투여된 아토옥시 조합은 폐쇄성 이벤트의 수를

줄이고 밤새 산소 포화도저하를 개선시켰으며, 선택되지 않은 OSA 환자 그룹에서 턱설근 활동을 향상시켰다. 기념 증명 시험에서 수집된 데이터는 전신 투여되는 특정 신경 전달 물질 프로필을 가진 약물을 사용하여 OSA를 개선하거나 없애는 것이 가능하다는 것을 보여주었다. Taranto-Montemurro, L. 등, 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 참조한다.

[0026] 수면 무호흡증과 같은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 치료하기 위한 추가 치료법이 여전히 필요하다.

[0027] 치료 방법

[0028] 본원에 기술된 방법은 수면 중 인두 기도 근육 허탈과 연관된 장애의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 장애는 수면 무호흡증(예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)) 또는 코골이(예를 들어, 단순 코골이)이다. 일반적으로, 방법은 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 치료 유효량의 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)를, 이러한 치료를 필요로 하거나, 또는 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료는 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 치료 유효량의 (i) 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 이러한 치료를 필요로 하거나 또는 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 하악 전진 장치(MAD) 치료법과 조합으로 치료 유효량의 (i) 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 수면제(예를 들어, 트라조돈 또는 졸피뎀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)를, 이러한 치료를 필요로 하거나 또는 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0029] 이러한 맥락에서 사용된 "치료하는"이란, 인두 기도 허탈과 연관된 장애의 적어도 하나의 증상을 호전시키는 것을 의미한다. 종종 수면 중 인두 기도 허탈은 코골이 및/또는 호흡 중단(무호흡증 또는 저호흡증), 수면 각성 및 산소공급 감소(저산소혈증)를 초래하고; 따라서, 치료는 코골이, 무호흡증/저호흡증, 수면 분절, 및 저산소혈증의 감소를 초래할 수 있다. OSA가 있는 대상체의 치료를 위해 본원에 기재된 화합물의 치료 유효량의 투여는 AHI 감소를 초래할 수 있다. OSA 질환 및 증상의 측정은 예를 들어 수면다원검사(PSG)에 의해 이루어질 수 있다.

[0030] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에, 예를 들어 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 치료하기에, 예를 들어 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 기술자라면 이해할 것처럼, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 엔드포인트, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 및 대상체의 나이, 체중, 건강 및 상태와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.

[0031] 유효량은 1회 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. NRI, MRA 및/또는 수면제는 하루에 1회 이상 내지 주 1회 이상으로 투여될 수 있으며; 격일 투여도 포함한다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 매일 수면 시간 전, 예를 들어 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15-60분 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 대상체가 MAD를 하기 전, 예를 들어 MAD를 하기 직전 또는 MAD를 하기 15-60분 전에 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 대상체가 MAD를 이미 하고 있는 것과 병용으로 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, NRI, MRA 및/또는 수면제는 단일 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여된다. 관련 기술분야의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 전반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 기타 질환을 포함하되 이에 제한되지 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 기술된 치료 화합물의 치료 유효량에 의한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에 치료적 이점을 제공하는 치료제 단독의 양 또는 다른 치료법과 조합인 경우의 양을 의미한다. "치료 유효량"이라는 용어는 전반적인 치료법을 개선하거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포괄할 수 있다.

- [0033] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. "대상체" 및 "환자"라는 용어는 동물(예를 들어 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 새, 또는 포유동물), 구체적으로 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 랫트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 "포유동물", 보다 구체적으로 인간을 지칭한다. 한 실시양태에서, 대상체는 비인간 동물, 예컨대 가축(예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양), 또는 애완동물(예를 들어, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)이다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가의 해당 기관에 의해 승인되거나 승인 가능한 것을 의미하거나, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재되어 있음을 의미한다.
- [0035] "약제학적으로 허용되는 염"은 "약제학적으로 허용되는 산 부가 염" 및 "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"을 포함한다. "약제학적으로 허용되는 산 부가 염"은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 뿐만 아니라 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 유기산에 의해 형성된, 유리 염기의 생물학적 유효성을 보유하고 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은, 염을 지칭한다.
- [0036] "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유래되는 것을 포함한다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래되는 염으로는 1차, 2차 및 3차 아민 염, 자연발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라라민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리 아민 수지 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다. (예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 Berge, SM. 등, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19를 참고한다.)
- [0037] 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태"는 화합물이 대상체에게 투여되는 형태를 지칭하는 것으로 정의된다. 구체적으로, 단위 투여 형태는 예를 들어 알약, 캡슐 또는 정제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 정제이다.
- [0038] 본원에 사용된 "고체 투여 형태"는 고체 형태의 약제학적 용량(들), 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사셋, 재구성 가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 주입제를 의미한다.
- [0039] 본원에 개시된 화합물의 경우, 단일 입체화학적 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 형태 이성질체, 및 회전 이성질체, 및 이들의 라세미 및 비-라세미 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0040] 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI), 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및 수면제
- [0041] 예시적인 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI)는 선택적 NRI, 예를 들어 아메달린(UK-3540-1), 아토목세틴(Strattera), CP-39,332, 달달린(UK-3557-15), 에디복세틴(LY-2216684), 에스레복세틴, 로탈라민(LM-1404), 니속세틴(LY-94,939), 레복세틴(Edronax, Vestra), 탈로프람(Lu 3-010), 탈수프람(Lu 5-005), 탄다민(AY-23,946), 빌록사진(Vivalan); 및 비선택적 NRI, 예를 들어 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신(GW-320,659), 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜티메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신(GW-353,162), 타펜타돌(Nucynta), 테니록사진(Lucelan, Metatone) 및 벤라팍신; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, NRI는 레복세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0043] 아토목세틴은 (-)-N-메틸-3-페닐-3-(α -톨릴옥시)-프로필아민이라는 화학명을 갖는 약제학적 물질 및 이의 약제학적 염의 일반명이다. 아토목세틴은 x선 회절에 의해 결정된 바와 같이, R(-)-이성질체이다. 일부 실시양태에

서, 아토목세틴은 아토목세틴 염산염일 수 있다.

- [0044] 일부 실시양태에서, 방법은 약 20 mg 내지 약 150 mg의 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 (또는 다른 NRI의 용량 등가물)의 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 40 mg 내지 약 80 mg이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 20 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 50 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 40 mg이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 80 mg이다.
- [0045] 예시적인 무스카린성 수용체 길항제(MRA)로는 M2 수용체에 대해 활성을 갖는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움 및 옥시부티닌, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 다른 예시적인 항무스카린제는 아니스트로핀, 벤트스트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 시크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피콜레이트, 헥소사이클롭, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메티센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸 및 트리헥시페니딜, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 무스카린성 수용체 길항제는 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 본원에 사용된 바와 같이, (R)-옥시부티닌은 옥시부티닌의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 (R)-옥시부티닌 입체이성질체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 무스카린성 수용체 길항제는 페소테로딘이다.
- [0047] 옥시부티닌은 4-디에틸아미노-2-부티닐페닐사이클로헥실글리콜레이트 또는 4-(디에틸아미노)부트-2-이닐 2-사이클로헥실-2-하이드록시-2-페닐아세테이트라는 화학명을 갖는 약제학적 물질, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 일반명이다. 다양한 실시양태에서, 옥시부티닌은 R- 및 S-거울상이성질체의 라세미 혼합물, 또는 분리된 거울상이성질체, 예를 들어 R-거울상이성질일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드 또는 (R)-옥시부티닌 클로라이드일 수 있다.
- [0048] 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(또는 또 다른 MRA)의 투여를 포함하는 방법에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 25 mg(또는 또 다른 MRA의 용량 등가물), 또는 일부 실시양태에서는 약 2 mg 내지 약 15 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 2.5 mg 내지 약 10 mg, 예를 들어 5 mg이다. 일부 실시양태에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어 2.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 5 mg이다.
- [0049] 예시적인 수면제는 벤조디아제핀, 예를 들어 테마제팜, 브로티졸람, 플루라제팜, 니트라제팜 및 트리아졸람; 사이클로피롤론 수면제, 예를 들어 졸피렘, 조피클론 및 에스조피클론; 가바펜틴; 트라조돈; 디펜히드라민; 수보렉산트; 타시멜테온; 라멜테온; 아고멜라틴; 독세핀; 잘레플론; 독실아민; 나트륨 옥시베이트; 및 티아가빈 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 수면제는 트라조돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 수면제는 졸피렘 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0051] *하악 전진 장치(MAD)*
- [0052] 하악 전진 스플린트(MAS) 또는 하악 재배치 기기(MRA)를 포함하는 하악 전진 장치(MAD)는 하악을 전방으로 돌출시켜 턱과 혀 위치를 변경하여 상기도 허탈을 방지한다. 비디오 내시경검사 및 자기공명영상(MRI) 유도 연구는 모두 이러한 장치가 주로 구인두 수준에서 기도의 용적을 증가시킨다는 것을 밝혀냈다. 기도 공간은 대부분 측면으로 확장되는데, 이는 인두와 하악 가지 사이의 연조직 연결에 대한 견인때문인 것으로 생각된다. MAD는 또한 혀와 기도의 다른 근육의 근육 활동을 증가시켜 기도의 강도 및 강성을 개선시킨다.
- [0053] MAD의 디자인 및 정교함은 매우 다양하다. 변수는 조정 가능성, 맞춤제작의 성격 또는 범위 및 사용된 재료를 포함하며; 이들은 상호 배타적이지 않다.
- [0054] 일부 실시양태에서, MAD는 끓이고 무는(boil and bite) MAD, 1피스 맞춤형 MAD, 또는 2피스 맞춤형 MAD이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, MAD는 끓이고 무는 MAD이다. 조정이 불가능한 "끓이고 무는" MAD는 약국과 다양한 웹사이트

에서 수득할 수 있다. 이는 열수에 침지시켜 가온되면 성형 가능해지는 열가소성 재료로 제작된다. 사용자는 이후 냉각 시 경화되는, 연화된 재료를 물어서 치아 틀을 잡는다.

[0056] 일부 실시양태에서, MAD는 맞춤형 MAD이다. 맞춤형 MAD는 치과 인상을 사용하여 실험실에서 제작된다. 맞춤형 MAD는 1피스 또는 조정 가능한 2피스 장치일 수 있다.

[0057] 일부 실시양태에서, MAD는 1피스 맞춤형 MAD이다. 상부 및 하부 치아 스플린트는 1피스 장치(모노블록)에서 융합된다. 이러한 기기의 대부분은 맞춤형 치과적으로 생산된 장치이지만, 전문적인 치과 투입물이 필요하지 않은 "반맞춤형" MAD가 존재한다.

[0058] 일부 실시양태에서, MAD는 2피스 맞춤형 MAD이다. 조정 가능한 2피스 장치는 별도의 상부 및 하부 플레이트로 제공된다. 구축에는 추가의 전문적인 턱 관절을 필요로 하고 비용이 많이 든다. 연속적으로 적정된 하악 돌출은 최적의 돌출에 점진적으로 적응할 수 있게 함으로써 치료 성공을 높이는 것으로 생각된다. 효능 및 내성에 따라 돌출을 적정하는 능력은 조정 가능한 MAD(aMAD)의 장점이다. 소위 고정 MAD(fMAD)를 aMAD와 비교한 기존 연구에는 방법론적 제한 및 일관성 없는 결과를 나타냈다. 예를 들어, 2개의 장치를 비교한 한 연구는 fMAD 및 aMAD에 대해 상이한 돌출을 설정하여 본질적으로 장치보다는 돌출을 비교한다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 MAD는 대상체의 요구 및 신체/구강/치아 구조에 따라 달라질 수 있다.

[0059] **약제학적 조성물**

[0060] 또한, 본원에는 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 무스카린성 수용체 길항제(MRA) 및/또는 수면제를 활성 성분으로서 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 활성 성분은 단일 조성으로 존재할 수도 있고 별도의 조성으로 존재할 수도 있다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 (i) 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 (ii) 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0061] 약제학적 조성물은 전형적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 약제학적 투여에 적합한 식염수, 용매, 분산 매질, 희석제, 충전제, 코팅제, 향균제 및 향진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다.

[0062] 본 발명에 사용하기 위한 활성 성분은 약제학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 실시양태에서, (R)-옥시부티닌은 (R)-옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 아토목세틴은 아토목세틴 염산염이다.

[0063] 약제학적 조성물은 전형적으로 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 전신 경구 또는 경피 투여, 뿐만 아니라 예를 들어 정제 또는 스프레이를 통한 설하 투여를 포함한다.

[0064] 적합한 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; 및 Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs(Dekker, NY) 시리즈의 서적을 참조한다. 예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료 투여의 목적으로, 활성 화합물(들)은 부형제와 함께 혼입될 수 있고 알약, 정제, 트로키 또는 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 유체 담체를 사용하여 제조할 수도 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 단위 투여 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 고체 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐일 수 있다.

[0065] 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미세결정성 셀룰로오스, 트라가칸스 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔, 옥수수전분과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘, 또는 스테로테스와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제.

[0066] 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 전신 투여는 또한 피부에 적용되는, 경피 수단, 예를 들어 패치, 겔 또는 로션을 사용하여 이루어질 수 있다. 경피 투여의 경우에는 표피 장벽 투과에 적당한 침투제를 제형에 사용할 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 알려져 있다. 예를 들어, 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 고약, 젤 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 젤 및/또는 로션은 개별 사ftet 제공되거나, 또는 매일 적용하는 정량 펌프를 통해 제공될 수 있다; 예를 들어, Cohn 등, Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90 참조한다.

- [0067] 한 실시양태에서, 치료 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 조절 방출 제형과 같이 신체로부터 급속한 제거에 대해 치료 화합물을 보호할 담체를 사용하여 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술을 사용하여 제조할 수 있거나, 예를 들어 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.에서 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액도 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이는 예를 들어 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0068] 약제학적 조성물은 본원에 기술된 방법으로 투여 또는 사용하기 위한 지침과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 치료하는데 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상태는 수면 무호흡증(예를 들어, OSA) 또는 코골이(예를 들어, 단순 코골이)이다. 특정 실시양태에서, 본원에는 수면 무호흡증(예: OSA) 또는 코골이(예: 단순 코골이)의 치료에 사용하기 위한 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 칸나비디올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 선택적으로 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0070] **조합**
- [0071] 또한, 본원에는 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 하악 전진 장치(MAD)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 사용하기 위한 조합은 무스카린성 수용체 길항제(MRA)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 사용하기 위한 조합은 수면제를 추가로 포함한다. 또한, 본원에는 인두 기도 허탈과 연관된 상태를 앓는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 (a) 노르에피네프린 재흡수 저해제(NRI) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 하악 전진 장치(MAD)를 포함하는 치료 조합이 추가로 제공된다. 일부 실시양태에서, 사용하기 위한 조합은 무스카린성 수용체 길항제(MRA)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 사용하기 위한 조합은 수면제를 추가로 포함한다. 조합 및 치료 조합의 다양한 실시양태는 본원에 기술된 조성물 및 방법을 포함하여 본원에 제공된 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 발명의 조합의 특정 실시양태에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고 MRA는 옥시부티닌(예를 들어, (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0072] **실시예**
- [0073] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 기술되며, 이는 청구범위에 기술된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0074] **실시예 1. 하악 전진 장치(MandADO)에 대해 최적이 아닌 반응을 갖는 OSA 환자에 있어서 AD036 단독 대비 AD036(아토목세틴 + 옥시부티닌) + 하악 전진 장치의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 이중 맹검 다중 용량 2-기간 교차 연구**
- [0075] **원리**
- [0076] 아토목세틴과 옥시부티닌의 조합인 AD036은 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA) 치료를 위해 개발 중인 약물 조합이다. AD036의 주요 작용 메커니즘은 인두 근육 경직 및 반응성 증가인 것으로 생각된다.
- [0077] 하악 전진 장치(MAD) 치료법은 구개후부 및 설후부 공간을 기계적으로 증가시킴으로써 OSA를 개선시킨다. 무호흡-저호흡 지수(AHI)로 측정된 MAD 치료법으로 인한 OSA 중증도 개선은 전형적으로 약 50%이지만, 일부 환자에서는 개선이 떨어질 수 있거나 부적절한 것으로 간주될 수 있으며, 그 이유는 예를 들어 잔류 AHI의 상승 또는 지속적인 과도한 주간 졸음(EDS) 또는 코골이에 대한 주관적인 보고 때문이다.
- [0078] MandADO 연구는 MAD 단독에 대해 부적절한 반응을 보이는 환자에서 AD036 및 MAD에 의한 조합 치료의 OSA에 대한 안전성 및 효능을 평가하기 위해 디자인된다.
- [0079] **폐쇄성 수면 무호흡증**
- [0080] 국립 수면 장애 연구 위원회(National Commission on Sleep Disorders Research)는 수면 장애를 주요 공중 보건 부담으로 식별했다. OSA는 이러한 수면 장애 중 가장 흔하고 심각한 것으로, 미국(US)에서 대략 2천만 명에게 영향을 미치며, 남성의 약 13%, 여성의 6%가 영향을 받았다(1). OSA는 수면 중 인두 기도의 반복적인 허탈 또는 '폐쇄'를 특징으로 하고, 반복적인 저호흡(즉, 얇은 호흡) 또는 무호흡(즉, 호흡 정지)의 에피소드로서 분

명해진다. 이러한 저호흡 또는 무호흡 에피소드는 수면 각성, 수면 분절, 과도한 주간 졸음 및/또는 신경심리학적 손상으로 이어질 수 있다.

[0081] 연구에 따르면 다수의 병원성 요인 또는 특색이 OSA 발병에 기여함을 보여주었다(2-5). 가장 중요한 요인은 해부학적으로 작은 혀탈성 상부 기도의 존재 및 수면 중 인두 근육 긴장 또는 반응성의 상실이다.

[0082] 장기간 OSA는 사망률 증가 및 다수의 유해한 심혈관, 신경인지, 대사 및 주간 기능 결과와 연관이 있다(6-15).

[0083] 미충족 의학적 요구

[0084] OSA에 대한 가장 흔한 치료는 현재 기도 양압, 전형적으로 기도 개방을 기계적으로 유지하는 장치에 의해 제공되는 지속적인 기도 양압(CPAP)이다. CPAP의 효능은 장치가 사용될 때 종종 만족스러울 수 있지만, 많은, 아마도 대부분의 환자는 이러한 장치가 불편하거나 견딜 수 없다고 생각하며, 대부분의 추정치는 CPAP를 처방받은 환자 중 50% 미만이 적어도 밤마다 4시간 초과 장치를 사용한다는 것을 나타낸다(16). 하악 전진 장치는 CPAP의 대안이지만, 환자는 최적의 아닌 치료 반응을 보일 수 있다. 현재의 약리학적 치료법은 OSA로 인한 과도한 주간 졸음 치료에 제한된다.

[0085] 연구 엔드포인트는 이하 표 1에 제시된다.

표 1

표 1. 연구 엔드포인트.

	엔드포인트
1 차	AHI4%, MAD + AD036 대 MAD 단독
2 차	HB4%, ODI4%, SaO₂ <90%인 총 시간, AHI4%, HB4%, ODI4%가 ≥50% 감소된 참가자 비율
탐색적	- PGI-S - PROMIS 수면 장애 - PROMIS 수면 방해 - PROMIS 피로 - AHI3a (3% O₂ 불포화 또는 각성과 연관된 경우 채점된 저호흡증) - OSA 내재형 엔드포인트 (V 수동적, V 능동적, 근육 보상, 루프 이득) - PSG 수면 및 각성 매개변수
안전성 엔드포인트	- 신체검사, 활력 징후, 임상 실험실 평가 - 자발적 이상 사례
약어: AHI = 무호흡-저호흡 지수; HB = 저산소증 부담; MAD = 하악 전진 장치; ODI = 산소 불포화 지수; OSA = 폐쇄성 수면 무호흡증; PROMIS = 환자 보고 결과 측정 정보 시스템; PGI-S = 심각도에 대한 환자의 전반적인 인상; PROMIS = 환자 보고 결과 측정 정보 시스템; SaO ₂ = 산소 포화도;	

[0086]

[0087] 전반적인 연구 디자인

[0088] 도 2는 연구 디자인의 개요를 제공한다.

[0089] MandADO 연구는 MAD 단독에 대해 부적절한 반응을 보이는 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 위약 대조 2-기간 교차 연구이다. 잔류 AHI가 상승했거나 치과 또는 악안면 전문의가 제공한 현재의 맞춤형 MAD 요법에 대해 EDS 또는 코골이의 주관적 보고가 있는 환자는 잔류 AHI 상승이 임상적으로 의심되거나 증거가 있는 경우 스크

리닝에 적격이다. 참가자는 잠재적인 연구 적격성 또는 제외 요인을 결정하기 위해 초기 사전 스크리닝을 받은 후, 자격이 유지되는 환자에 대해 1차 방문 스크리닝을 받게 된다. 이후 1차 방문에서 모든 비PSG 등록 기준을 충족하는 참가자만 2차 방문에서 PSG 스크리닝을 받을 자격이 있다. PSG 스크리닝은 MAD를 위치에 하고 수행된다. MAD를 하고 잔류 AHI(4%)가 10을 초과하고 다른 모든 등록 기준을 충족하는 경우 환자는 연구에 등록할 자격이 있다.

[0090] 등록된 환자는 다음 2가지 연구 치료 각각에 대해 1주 기간 동안 무작위 배정될 것이다:

[0091] - 기간 1: 모든 밤에 밤마다 MAD를 사용하고, 이와 조합으로 1-3일차에는 40mg의 아토목세틴 및 5mg의 옥시부티닌으로 이루어지는 저용량 AD036 도입 기간, 및 그 다음 4-7일차에는 아토목세틴 80mg 및 옥시부티닌 5mg으로 이루어지는 AD036의 표준 용량 기간이 사용된다(모든 용량은 과잉캡슐화됨).

[0092] - 기간 2: 모든 밤에 밤마다 MAD를 사용했고, 이와 조합으로 2개의 매칭 위약 캡슐이 사용된다.

[0093] 기간 1 동안 연구 약물은 환자 퇴원 전 방문 2회차에 분배한다. 연구 약물은 2개의 서로 다른 정제로 이루어지고, 각 정제는 매일 밤 환자의 평소 취침 시간에 복용된다. 가정에서 투약 6일(최대 8일)차 후, 환자는 방문 3회차에 PSG에 대한 나머지 연구 약물을 분배받아 돌아왔고, 해당 약물 공급 후 소등 시 투약했다. 각 PSG 후 아침에 증상 설문지가 부여되고, 2차 교차 기간 동안의 연구 약물이 분배된다. 환자에게는 1주의 휴약 기간이 끝날 때까지 2차 기간 동안 연구 약물의 복용을 시작하지 않도록 지시된다. 1주 휴약 기간이 끝나면, 현장에서는 해당 환자에게 전화로 연락하여 2차 교차 기간의 투약을 개시하도록 한다. 기간 1과 유사하게, 가정에서 복용 6일(최대 8일) 후, 환자는 방문 4회차에 PSG에 대해 나머지 분배된 연구 약물을 받아서 돌아오고, 환자의 기간 2 공급 후 방문 4회차의 연구 약물을 투약한다.

[0094] 이상 사례 및 동반되는 약물 정보는 각각의 연구 현장 방문 시 및 방문 4회차 후 2주째에 연구 종료 통화 중에 수집된다. 환자와의 연구 종료 통화는 연구 약물 투약 종료 후 2주째에 이루어질 것이다.

[0095] 연구를 중단한 참가자는 교체되지 않을 것이다. 연구 이후 후속 개방 표지 연장은 계획되지 않는다.

[0096] 포함 기준

[0097] 1. OSA에 대한 MAD의 현재 사용; 6개월 이내에 MAD를 중단한 환자는 V2 전에 적어도 2주째에 MAD 사용을 재개한다면, 자격이 있다.

[0098] 2. 스크리닝 방문 시, 25 내지 65세.

[0099] 3. MAD 사용과 함께 V2 기준선에서 AHI(4%) >10.

[0100] 초기 PSG에서 AHI(4%)가 8-9라면, 반복하여 평균 AHI(4%)를 사용할 수 있다.

[0101] 4. 무호흡증의 25% 이하가 V2 기준선 PSG에서 중심성 또는 혼합성 무호흡증이다.

[0102] 5. 사전 PSG 스크리닝 방문 시 BMI가 18.5 내지 40.0 kg/m² 사이인 경우

[0103] 6. 남성이고 가임기 여성 파트너와 성적으로 왕성한 경우, 참가자는 연구 1일부터 연구 약물의 마지막 투여 후 1주까지 명시된 피임 프로토콜을 실천하는 데 동의해야 한다.

[0104] 7. 가임 여성(WOCBP)인 경우, 참가자는 연구 1일차부터 연구 약물 마지막 투여 후 1주까지 명시된 피임 프로토콜을 실천하는 데 동의해야 한다(부록 4: 피임 지침 및 임신 정보 수집 참조). 모든 WOCBP는 스크리닝 시 실시한 혈청 임신 테스트 결과가 음성이어야 한다.

[0105] 8. 여성이고 임신 가능성이 없는 경우, 참가자는 폐경기(다른 의학적 원인 없이 12개월 이상 월경이 없는 ≥ 55세로 정의)이거나 영구적으로 외과적으로 불임(양측 난소절제술, 양측 난관절제술 또는 자궁절제술)이어야 한다.

[0106] 9. 참가자는 본 연구에 참여하는 데 자발적으로 동의하고 스크리닝 방문 절차를 수행하기 전에 기관 검토 위원회(IRB)가 승인한 사전 동의서에 서명한다.

[0107] 10. 참가자는 연구의 성격을 이해할 수 있어야 하며 질문에 답변할 수 있는 기회를 가져야 한다.

[0108] 제외 기준

[0109] 다음 기준 중 하나라도 해당되는 경우 참가자는 연구에서 제외된다:

- [0110] 1. OSA 이외의 임상적으로 유의미한 수면 장애의 병력.
- [0111] 2. 임상적으로 유의미한 두개안면 기형.
- [0112] 3. 임상적으로 유의미한 심장 질환(예: 리듬 장애, 관상동맥 질환 또는 심부전) 또는 조절을 위해 2가지 초과 약물이 필요한 고혈압(조합 약물은 이 목적에 대해 1가지 약물로 간주됨).
- [0113] 4. 간질/경련을 포함하는 임상적으로 유의미한 신경학적 장애.
- [0114] 5. 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼-5(DSM 5) 또는 국제 질병 분류 제10판 기준에 따른 정신분열증, 정신분열정동 장애 또는 양극성 장애의 병력.
- [0115] 6. 스크리닝 전 1년 이내에 자살을 시도한 전력이 있거나 현재 자살 생각을 함.
- [0116] 7. 스크리닝 방문 전 24개월 이내에 DSM-V에 정의된 바와 같은 약물 남용 또는 약물 사용 장애 병력에 대해 의학적으로 설명되지 않는 양성 스크리닝.
- [0117] 8. 지난 30일 이내에 의학적 치료가 필요한 중대한 질병 또는 감염.
- [0118] 9. 조사자에 의해 결정된 임상적으로 유의미한 인지 장애.
- [0119] 10. 임신 또는 수유중인 여성.
- [0120] 11. 위치 장치의 사용은 허용되지만 V2 전 2주 후 및 시험 기간 동안 일정하게 유지되어야 함.
- [0121] 12. CPAP 사용이 V2 전 적어도 2주 동안 및 시험 기간 동안 중단되어야 함.
- [0122] 13. 만성 산소 치료법의 이력.
- [0123] 14. 허용되지 않는 병용 약물 목록에 있는 약물의 사용.
- [0124] 15. 치료 시작 후 14일 이내에 또는 치료와 병용되는 강력한 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4) 저해제, 강력한 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 저해제 또는 모노아민 산화효소 저해제(MAOI)로의 치료.
- [0125] 16. 투약 전 30일 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 이내에 또 다른 시험 약제의 사용.
- [0126] 17. 간 트랜스아미나제, >2X 정상 상한치(ULN), 총 빌리루빈 >1.5X ULN(확진된 길버트 증후군이 없는 경우), 추정 사구체 여과율 < 60ml/분.
- [0127] 18. PLM 각성 지수 >15
- [0128] 19. 전형적인 수면 시간 5시간 미만.
- [0129] 20. ESS > 18
- [0130] 21. 주요 수면 시간을 낮 시간으로 만드는 야간 또는 교대 근무 수면 일정.
- [0131] 22. 중장비 또는 위험한 장비의 영업 운전자 또는 작동자로 근무.
- [0132] 23. 전형적으로 하루에 담배 10개비 또는 시가 2개 이상을 피우거나 야간 PSG 방문 중 흡연을 금할 수 없는 경우.
- [0133] 24. 특정 피임법을 사용하기를 꺼림.
- [0134] 25. 주당 14회 표준 단위(남성) 초과 또는 주당 7회 표준 단위(여성) 초과와 정기적 알코올 소비 이력, 또는 취침 시간 3시간 이내 또는 PSG 밤에는 소비하지 않아야 하는, 알코올 소비를 1일 2회 이하 단위(남성), 1일 1회 이하 단위(여성)로 제한하려는 의지가 없음.
- [0135] 26. 취침 시간 3시간 이내에는 사용되지 않아야 하는, 연구 기간 동안 카페인 함유 음료(예: 커피, 콜라, 차) 섭취를 하루 400mg 이하로 카페인을 제한하려는 의지가 없음.
- [0136] 27. 조사자의 의견으로 참가자에게 불합리한 위험을 초래하거나 연구 참여를 방해하거나 연구 해석을 혼란스럽게 하는 임의의 상태.
- [0137] 28. 조사자가 어떤 이유로든 아토목세틴 및/또는 드로나비놀을 투여하기에 부적합한 후보자이거나 투여 일정 또는 연구 평가를 이해하거나 준수할 수 없거나 준수할 가능성이 없는 것으로 간주된 참가자.

- [0138] 식사 및 식이 제한
- [0139] 1. 참가자는 연구 약물의 1차 투여 전 72시간 이내 및 연구 동안에 CYP 효소 활성을 조절하는 것으로 알려진 임의의 영양소(예: 자몽 또는 자몽 주스, 포멜로 주스, 스타 프루트, 석류, 세비야 또는 모로[블러드] 오렌지 제품)의 섭취를 삼가해야 한다.
- [0140] 2. 연구 기간 동안에는 식이가 일반적으로 안정적이어야 하며, 예를 들어 새로운 식이 프로그램을 개시해서는 안 된다.
- [0141] 카페인, 알코올, 및 담배
- [0142] 1. 연구의 외래환자 부분 동안 참가자는 취침 시간 3시간 이상 전에 섭취되는 알코올이 남성의 경우 1일 2회 초과 표준 단위, 또는 여성의 경우 1일 1회 초과 단위를 삼가해야 한다. PSG 밤에는 술을 마시면 안 된다.
- [0143] 2. 연구 기간 동안 하루 최대 400mg의 카페인을 함유하는 카페인 함유 음료의 적당한 섭취가 허용되며, 자그마치 취침 전 3시간 전에 섭취된다.
- [0144] 연구 약물
- [0145] AD036 또는 위약은 MAD와 조합으로 각 교차 기간에 복용된다. AD036은 1개의 과잉-캡슐화된 아토목세틴(1-3일 40mg, 4-7일 80mg) 및 1개의 과잉-캡슐화된 옥시부티닌 5mg으로 이루어진다. 표 2는 투여량 제형 및 투여 경로를 보여준다.

표 2

표 2. 투여량 제형

연구 치료 명칭:	아토목세틴 염산염	옥시부티닌	위약
투여량 제형:	캡슐	정제	캡슐
투여량 수준:	40 mg, 80 mg	5 mg	n/a
투여 경로:	경구	경구	경구
투약 지시:	최대 240 mL 물과 함께 투여된 1 개 캡슐	최대 240 mL 물과 함께 투여된 1 개 캡슐	최대 240 mL 물과 함께 투여된 1 개 캡슐
저장/포장/표지화:	HDPE 병에 실온에서 저장	HDPE 병에 실온에서 저장	HDPE 병에 실온에서 저장

- [0146]
- [0147] 병용 요법
- [0148] 이하에 나열된 다음 약물과의 병용 요법은 허용되지 않는다. 증상이 있는 상태에 대해 필요에 따라 전형적으로 사용되는 약물(예: 간헐적인 수면 보조제 사용)의 경우, 1차 PSG 연구 전 적어도 1주 동안 및 연구 기간 동안 해당 약물은 사용해서는 안 된다.
- [0149] 허용되지 않는 약물로는 MAOI 또는 모노아민 농도에 영향을 미치는 기타 약물(예: 라사길린)을 포함한다. [MAOI는 아토목세틴; 리튬; 칸나비노이드; 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(예: 파록세틴); 선택적 노르에피네프린 재흡수 저해제(예: 돌록세틴); 노르에피네프린 재흡수 저해제(예: 레복세틴); 알파-1 길항제(예: 탐솔로신); 삼환계 항우울제(예: 데시프라민); CYP2D6 저해제; 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸); 벤조디아제핀 및 기타 항불안제; 오피오이드; 비벤조디아제핀 "Z-약물"(졸페뎀, 잘레플론, 에스조피클론)을 포함한 진정제 및 진정제-수면제; 근육 이완제; 승압제; 임상적으로 유의미한 심장 QT 간격 연장 효과가 있는 약물; 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 약물(예: 클로로퀸) 암페타민; 항간질제; 항구토제; 모다피닐 또는 아모다피닐; 베타₂ 작용제(예: 알부테롤); 항정신병약; 진정 항히스타민제; 슈도에페드린, 페닐에프린, 옥시메타졸린; 니코틴 대체 제품; 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증에 대한 대부분의 약물 또는 기타 신경퇴행성 질환에 대한

약물과의 사용이 금지된다.

[0150] 중추신경계(CNS), 호흡 또는 근육 활동에 실질적인 영향을 미치지 않는 약물은 일반적으로 허용되며, 예를 들어, 다음 약물 및 약물 종류를 포함하지만, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다: 항고혈압제(안지오텐신-전환 효소[ACE]/안지오텐신 II 수용체 차단제[ARB] 저해제, 칼슘 채널 차단제, 하이드로클로로티아지드 등); 스타틴; 양성자 펌프 저해제 및 히스타민 h_2 수용체 차단제; 일반의약품(OTC) 제산제; 비진정성 항히스타민제(예: 세티리진, 로라타딘); 아세트아미노펜; 완하제; 발기부전 치료제; 흡입용 코르티코스테로이드(예: 플루티카손); 항당뇨병제; 안과용 저혈압제 및 기타 안과용 약물(예: 티몰롤); 호르몬 요법(예: 에스트로겐 대체제 또는 항에스트로겐제) 및 호르몬 피임약; 갑상선 약물; 항응고제; 골다공증 약물.

[0151] 연구 평가 및 절차

[0152] 연구 절차 및 그 시기는 이하 표 3에 제시된 SoA 표에 요약되어 있다.

[0153] 수면다원검사

[0154] 방법: 표준 밤샘 PSG 기록 및 데이터 해석은 미국 수면 의학 학회(AASM) 채점 매뉴얼에 따라 수행될 것이다. 참가자들에게는 표준 PSG 전극이 설치될 것이다. 소등 시간은 참가자의 습관적인 일정에 따라 설정되며 PSG 연구 밤 동안 일정하게 유지될 것이다. 참가자에게는 8시간의 취침 시간이 제공될 것이다.

[0155] 참가자는 연구 밤마다 누운 자세로 밤의 적어도 1/3을 보내고, 측면 자세로 적어도 1/3을 보내도록 적극적으로 권장되어야 한다.

[0156] 안전성 평가

[0157] 모든 안전성 평가에 대한 계획된 시점은 SoA 표 3에 제공된다.

[0158] 안전성 모니터링은 아토목세틴, 옥시부티닌, 및 MAD의 확립된 안전성 프로파일에 따라 안내될 것이다. 안전성 평가에는 신체 검사, 활력 징후 측정, AE, SAE 및 임신의 모니터링 및 기록, 연구 또는 치료 중단 기록이 포함될 것이다. OSA 및 수면 매개변수(예: 수면 시간 및 수면 단계)에 미치는 영향도 PSG에 의해 모니터링될 것이다.

표 3

표 3. 활동 일정.

절차	스크리닝		2. 방향 교차				연구 종료 통화
	V1	V2	3 일 도입 용량 또는 위약	4 일 ¹ 표준 용량 또는 위약, 그 다음 실험실내 PSG, V3	휴약 ²	3 일 도입 용량 또는 위약	4 일 ¹ 표준 용량 또는 위약, 그 다음 실험실내 PSG, V4
시험일 (방문 윈도우)	최대 3 주		최대 4 주				V4 후 2 주 ± 3d
사전 동의서	X						
인구통계	X						
신체 검사	X						
의학적 이력	X						
임신 테스트 ³	X						
임상 실험실 테스트	X						
12 리드 ECG	X						
PSG		X		X			X
무작위화		X ⁴					
연구 약물 및 장치 분배/반환		X		X			X
HS 연구 치료 ⁵			X	X		X ⁶	X
ESS, 짧은 SAQLI, PGI-S, PROMIS 수면 장애, PROMIS 수면 방해, PROMIS 피로	X			X ⁷			X ⁷
활력 징후 ⁸ 및 체중	X	X		X			X
AE/SAE 모니터링			↔	↔	↔	↔	↔
사전/병용 약제	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

[0159]

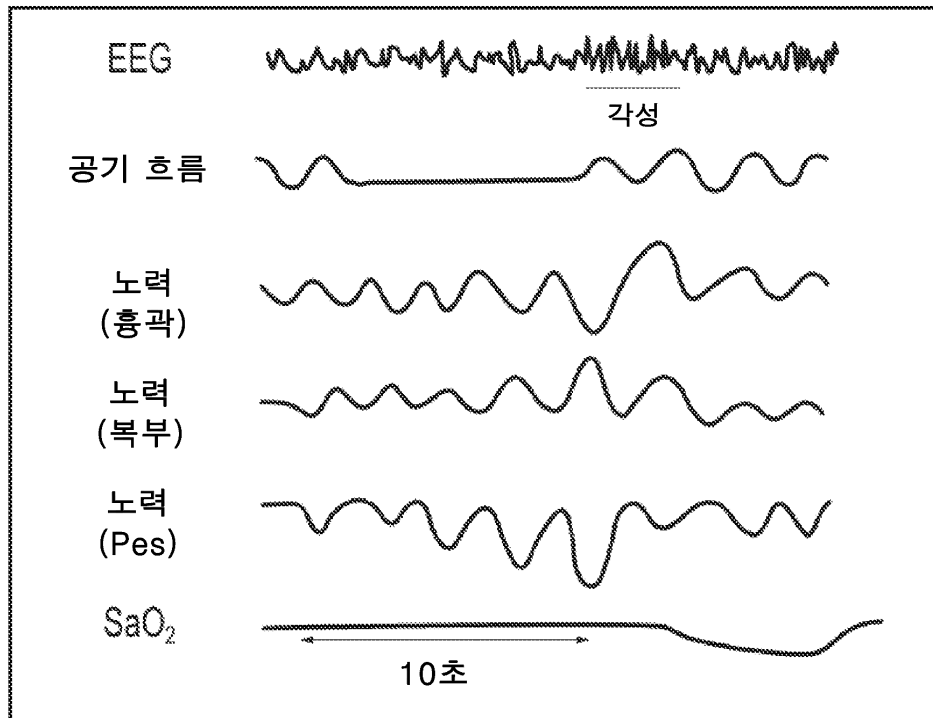
1. 일정 조정에 필요한 경우 최대 6일까지
2. 각 휴약 기간은 최소 7일임.
3. WOCBP 전용
4. 적격성이 확인된 후, V2 PSG 다음날 아침에 무작위 배정
5. 소등 직전에 투약된 연구 약물.
6. 현장에서 환자에게 투약을 개시하도록 전화로 연락함.
7. 각 교차 PSG 의 저녁 비슷한 시간에, 입장 후 약 1 시간 후에 투여함.
8. 활력 징후에는 다음이 포함됨: 앉은 자세의 혈압, 맥박, 호흡수; PSG 실험실에 입장한 날 저녁에 측정된 PSG 밤의 활력 징후

기타 실시양태

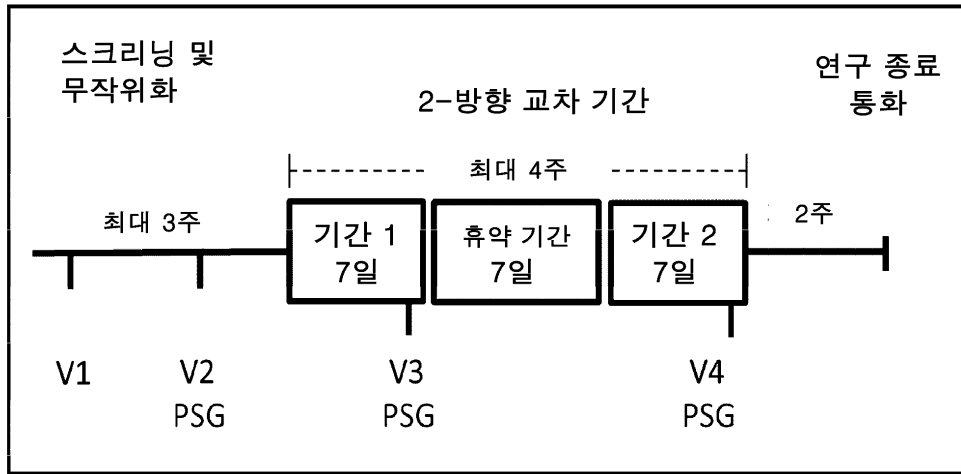
본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기술되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 영역에 의해 정의되는 본 발명의 영역을 예시하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점 및 수정은 다음 청구범위의 영역 내에 있다.

도면

도면1



도면2



PSG = 수면다원 검사