



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0159462
(43) 공개일자 2023년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/138 (2006.01) A61K 31/585 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/138 (2013.01)
A61K 31/585 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7034335
(22) 출원일자(국제) 2022년03월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/021462
(87) 국제공개번호 WO 2022/204228
국제공개일자 2022년09월29일

(30) 우선권주장
63/165,342 2021년03월24일 미국(US)

(71) 출원인
애프니메드, 인코포레이티드 (델라웨어)
미국 매사추세츠 케임브리지 홀리요크 스트리트
20 (우: 02138)

(72) 발명자
밀러, 로렌스, 쥐.
미국 02138 매사추세츠 케임브리지 브래틀 스트리트
125
타란토-몬테무로, 루이지
미국 02445 매사추세츠 브룩라인 체스트넛 힐 애
비뉴 639 아파트먼트 1
파카스, 로날드
미국 21029 메릴랜드 클락스빌 미스티 라이즈 코
트 12040

(74) 대리인
특허법인 남앤남

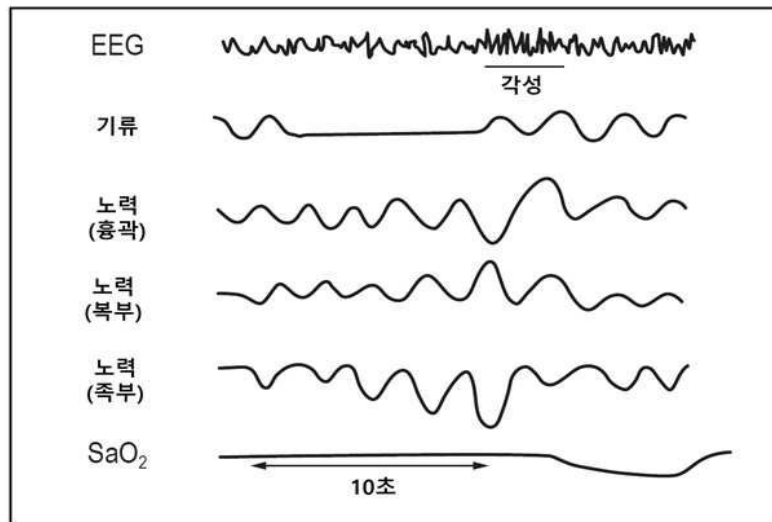
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 수면 무호흡증 치료 방법 및 조성물

(57) 요약

노르에피네프트린 재흡수 억제제(NRI) 및 미네랄코르티코이드 길항제 및 선택적으로 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는 약학적 조성물 및 수면 무호흡증을 치료하는 방법이 본원에 기술되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

유효량의 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제(NSRI)인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 NSRI는 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에세레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 NRI는 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 테스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테니록사진 및 벤라팍신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비선택적 재흡수 억제제(NNRI)인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤, 에플레레논, 칸레논, 피네레논, 맥스레논, 칸레노산, 드로스피레논, 프로레논, 아파레논 및 예사세레논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체에게 (iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 MRA는 아트로핀, 프로판텔린, 베타콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움 및 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 MRA는 아니소트로핀, 벤즈트로핀, 비페리텐, 클리디늄, 시크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메스코폴라민, 옥시펜시클린, 옥시페노늄, 프로시클리딘, 스코폴라민, 트리디헥스에틸 및 트리헥시페니딜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

이노제인 추가 활성제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 이노제는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리아메텐, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라존, 부메타니드, 인다파미드, 아밀로리드 및 토르세미드로 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 80 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 2 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 NRI 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 26

제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 NRI, MRA 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서,

상기 단일 조성물은 경구 투여 형태인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐 또는 패치인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 단순 코골이인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 수면과 같은 비완전 의식 상태에 있는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 고혈압을 앓고 있는, 방법.

청구항 35

약학적으로 허용 가능한 담체 중에 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서,
상기 NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제(NSRI)인, 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서,
상기 NSRI는 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에세레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 38

제35항에 있어서,
상기 NRI는 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 둘록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 포트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테니록사진 및 벤라팍신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비선택적 재흡수 억제제(NNRI)인, 조성물.

청구항 39

제35항에 있어서,

상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤, 에플레레논, 칸레논, 피네레논, 맥스레논, 칸레노산, 드로스피레논, 프로레논, 아파레논 및 예사세레논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서,

상기 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤인, 조성물.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

(iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 더 포함하는, 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 MRA는 아트로핀, 프로판텔린, 베타콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스피움 및 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 46

제44항에 있어서,

상기 MRA는 애니스트로핀, 벤즈트로핀, 비페리텐, 클리디늄, 시크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메스코폴라민, 옥시펜시클리민, 옥시페노늄, 프로시클리딘, 스코폴라민, 트리디헥스에틸 및 트리헥시페니딜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서,

상기 MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 MRA는 상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조성물.

청구항 49

제35항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,
이노제인 추가 활성제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서,
상기 이노제는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리아메텐, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라존, 부메타니드, 인다파미드, 아 밀로리드 및 토르세미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 51

제35항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 200 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서,
상기 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 25 내지 약 100 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 53

제35항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 내지 약 100 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서,
상기 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 80 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 55

제44항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 내지 약 15 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서,
상기 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 2 mg 내지 약 10 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 57

제44항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.5 내지 약 10 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서,
상기 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 5 mg의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 59

제35항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 NRI 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 제제화되는, 조성물.

청구항 60

제44항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 NRI, MRA 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 제제화되는, 조성물.

청구항 61

제59항 또는 제60항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 단일 조성물은 경구 투여 형태인, 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서,
상기 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐 또는 패치인, 조성물.

청구항 63

제35항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,
인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증인, 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)인, 조성물.

청구항 66

제63항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이인, 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서,
상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 단순 코골이인, 조성물.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 완전히 의식이 없는 상태에 있는, 조성물.

청구항 69

제63항 내지 68항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 대상체는 고혈압을 앓고 있는, 조성물.

청구항 70

(i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 포함하는 키트.

청구항 71

제70항에 있어서,

상기 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, 키트.

청구항 72

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 무스카린 수용체 길항제(MRA).

청구항 73

인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)의 치료 조합.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 3월 24일 출원된 미국 가출원 63/165,342에 대한 우선권을 주장하며, 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 미네랄코르티코이드 길항제를 포함하는 약학적 조성물뿐만 아니라 수면 무호흡증(sleep apnea)을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)은 수면 중 인두 기도(pharyngeal airway)의 허탈(collapse)에 의해 유발되는 흔한 장애이다. OSA는 심각한 건강 결과를 초래할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 일 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0007] 본 발명의 이 측면의 실시예는 다음 임의적 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제(NSRI)이다. 일부 실시예에서, NSRI는 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, NRI는 아미트리프틸린, 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 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비선택적 재흡수 억제제(NNRI)이다. 일부 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤, 에플레레논, 칸레논, 피네

레논, 맥스레논, 칸레노산, 드로스피레논, 프로레논, 아파레논 및 에사세레논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤이다. 일부 실시예에서, 방법은 대상체에게 (iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, MRA는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 툴테로딘, 페소테로딘, 트로스폼 및 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, MRA는 아니스트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클롭, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸 및 트리헥실페니딜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0008] 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 25 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 80 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 내지 약 15 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 2 mg 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.5 내지 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, NRI 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, NRI, MRA 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시예에서, 단일 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 실시예에서, 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키(troche), 캡슐 또는 패치이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이 단순 코골이이다. 일부 실시예에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태에 있다. 일부 실시예에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다. 일부 실시예에서, 대상체는 고혈압을 앓고 있다.

[0009] 본 발명의 또 다른 측면은 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 이 측면의 실시예는 다음 임의적 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, NRI는 노르에피네프린 선택적 재흡수 억제제(NSRI)이다. 일부 실시예에서, NSRI는 아메달린, 아토목세틴, CP-39,332, 달달린, 에디복세틴, 에스레복세틴, 로탈라민, 니속세틴, 레복세틴, 탈로프람, 탈수프람, 탄다민 및 빌록사진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, NRI는 아마트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌, 데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 돌록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신, 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신, 타펜타돌, 테니록사진 및 벤라팍신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 노르에피네프린 비선택적 재흡수 억제제(NNRI)이다. 일부 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 레복세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤, 에플레레논, 칸레논, 피네레논, 맥스레논, 칸레노산, 드로스피레논, 프로레논, 아파레논 및 에사세레논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤이다. 일부 실시예에서, 조성물은 (iii) 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, MRA는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 툴테로딘, 페소테로딘, 트로스폼 및 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, MRA는 아니스트로핀, 벤즈트로핀, 비페리덴, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클롭, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메트스코폴라민, 옥시펜사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸 및 트리헥실페니딜 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, MRA는 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시

예에서, MRA는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 아토크세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 200 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, 아토크세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 25 내지 약 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 내지 약 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 20 내지 약 80 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 내지 약 15 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 2 mg 내지 약 10 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.5 내지 약 10 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg 내지 약 5 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시예에서, NRI 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 제제화된다. 일부 실시예에서, NRI, MRA 및 미네랄코르티코이드 길항제는 단일 조성물로 제제화된다. 일부 실시예에서, 단일 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 실시예에서, 조성물은 경구 투여 형태이다. 일부 실시예에서, 경구 투여 형태는 시럽, 알약, 정제, 트로키, 캡슐, 또는 패치이다. 일부 실시예에서, 조성물은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 수면 무호흡증이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA)이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 코골이이다. 일부 실시예에서, 인두 기도 허탈과 연관된 병태는 단순 코골이이다. 일부 실시예에서, 대상체는 완전히 의식이 없는 상태이다. 일부 실시예에서, 완전히 의식이 없는 상태는 수면이다. 일부 실시예에서, 대상체는 고혈압을 앓고 있다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면은 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시예에서, 키트는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 무스카린 수용체 길항제를 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한, (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제의 치료 조합을 제공한다.

[0014] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 발명에서 사용하기 위해 본원에 기재되어 있으며; 당업계에 알려진 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이며 제한하려는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목, 및 다른 참고문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면과 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 하기 도면은 예로서 제공되고 청구된 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도 1은 폐쇄성 무호흡의 그래픽 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개 채널은 흉곽 및 복부 움직임 및 식도 압력 변화에 의한 호흡기 노력(ventilator effort)을 보여주며, 이들 모두는 폐색된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 산화헤모글로빈 포화도를 나타낸다.

도 2는 실시예 1의 연구 설계를 보여주는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 인간에서, 인두 기도 영역은 뼈 또는 연골 지지대가 없고, 근육에 의해 개방된 채 있다. 수면 중에 이러한 근육이 이완될 때, 인두는 허탈 상태가 되어 기류 중단을 초래할 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 식도 압력 변화의 증가로 나타난 폐색을 극복하려는 시도로 환기 노력이 계속되고 증가한다. 흉곽 및 복부 움직임은 횡경막이 폐색된 기도에 대해 수축하여, 복벽이 팽창하고 흉벽이 안쪽으로 처지도록 하는 결과로서 반대 방향이다.

- [0018] 호흡하려는 노력이 증가하면 EEG에서 시각화할 수 있는 수면으로부터 각성을 야기하고(도 1), 기도 개방 및 정상 호흡 재개를 초래한다. 무호흡 동안 기류의 부족은 또한 산화헤모글로빈 포화도의 하락으로 나타나는 저산소증을 유발한다(도 1). 중증도는 일반적으로 무호흡-저호흡 지수(AHI)를 사용하여 측정되며, 이는 수면 시간당 발생하는 무호흡(적어도 10초 동안 호흡 중단) 및 저호흡(기류 및 산소 포화도 감소)의 조합된 평균 횟수이다 (Ruehland 등, *The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index*. *SLEEP* 2009;32(2):150-157).
- [0019] 도 1은 폐쇄성 무호흡의 그래픽 예시이다. 상단 채널은 수면의 뇌전도(EEG) 패턴을 보여준다. 다음 채널은 기류를 나타낸다. 다음 3개의 채널은 흉곽 및 복부 움직임 및 식도 압력 변화에 의한 환기 노력을 보여주며, 이들은 모두 폐쇄된 상기도에 대한 호흡 노력을 반영한다. 마지막 채널은 산화헤모글로빈 포화도를 나타낸다.
- [0020] OSA의 엄격한 정의가 사용될 때(시간당 15개 초과 이벤트의 AHI 또는 주간 졸림증과 함께 시간당 5개 초과 이벤트의 AHI), 추정된 유병률은 남성에서 대략 15 퍼센트 및 여성에서 5 퍼센트이다. 미국에서는 3천만 명으로 추정된 개인이 OSA를 가지고 있으며, 그 중 대략 600만 명이 진단받았다. 미국에서 OSA의 유병률은 노화 및 비만을 증가로 인해 증가하는 것으로 보인다. OSA는 고혈압, 당뇨병, 심혈관 질환, 자동차 사고, 작업장 사고, 및 피로/생산성 손실을 포함한 주요 동반이환 및 경제적 비용과 연관된다. (Young 등, *WMJ* 2009; 108:246; Peppard 등, *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006.)
- [0021] 현재 주도하는 치료는 지속적 양압술(CPAP)이다. CPAP는 거의 모든 환자에서 효과적이며, 진단받은 환자의 대략 85%가 CPAP를 처방받고 있지만, 순응도는 낮다. 환자는 CPAP를 불편하고 종종 참을 수 없다고 여기며; 환자의 적어도 30%(최대 80%)는 정기적으로 아물지 않고 따라서 치료되지 않는다(Weaver, *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). 다양한 성공률을 갖는 다른 치료 양식은 구강내 장치(10%) 및 수술(5%)을 포함하지만, 일반적인 집단에 걸쳐 효과적인 가능성이 없다.
- [0022] 잠을 자는 인간에서 인두 근육을 활성화하기 위한 의약에 대한 검색은 실망스러웠으며; 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 및 진정제와 같은 제제는 모두 인간에서 테스트되었고 OSA 중증도를 감소시키는 데 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 예를 들어, Proia and 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)을 참조한다.
- [0023] 최근 연구에서는 취침 전 투여되는 아토목세틴과 옥시부티닌("아토-옥시"라고 함)의 조합이 다양한 중증도 환자의 OSA를 감소시키는 것으로 나타났다. 하룻밤 동안 투여된 아토-옥시 조합은 선택되지 않은 OSA 환자 그룹에서 폐쇄성 사건의 수를 줄이고 야간 산소 포화도를 개선했으며 이슬근 활동을 향상시켰다. 개념 증명 시험에서 수 집된 데이터는 전신 투여되는 특정 신경 전달 물질 프로필을 가진 약물을 사용하여 OSA를 개선하거나 폐지하는 것이 가능하다는 것을 보여주었다. Taranto-Montemurro, Luigi 등의 "The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial", *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 199,10 (2019): 1267-1276을 참조한다.
- [0024] 수면 무호흡증과 같은 인두 기도 허탈과 관련된 병태를 치료하기 위한 추가 치료법이 여전히 필요하다.
- [0025] **치료 방법**
- [0026] 본원에 기재된 방법은 수면 중에 인두 기도 근육 허탈과 연관된 장애의 치료 방법을 포함한다. 일부 실시예에서, 장애는 수면 무호흡증(예: 폐쇄성 수면 무호흡증(OSA) 또는 코골이(예: 단순 코골이)이다. 일반적으로, 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 또는 이러한 치료를 필요로 하는 것으로 결정된 대상체에게 당 업계에 공지되어 있고/있거나 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 노르에피네프린 재흡수 억제제 및 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, 방법은 치료 유효량의 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 옥시부티닌(예:(R)-옥시부티닌) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 그러한 치료가 필요하거나 필요하다고 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0027] 이 맥락에서 사용된 바와 같이, "치료하는" 것은 인두 기도 허탈과 연관된 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 의미한다. 종종, 수면 중에 인두 기도 허탈은 코골이 및/또는 호흡 중단(무호흡 또는 저호흡), 수면으로부터 각성, 및 산소화 감소(저산소혈증)를 초래하며; 따라서, 치료는 코골이, 무호흡/저호흡, 수면 분절

(sleep fragmentation) 및 저산소혈증의 감소를 초래할 수 있다. OSA를 가진 대상체의 치료를 위해 본원에 기재된 치료적 유효량의 화합물을 투여하면 AHI 감소를 초래할 수 있다. OSA 질환 및 증상의 측정은 예를 들어 수면 다원검사(PSG)에 의해 이루어질 수 있다.

- [0028] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 예를 들어, 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 치료하기 위해, 예를 들어, 수면 무호흡증 또는 코골이를 치료하기 위해 원하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 모드, 대상체의 연령, 체중, 건강, 및 상태와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.
- [0029] 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 조성물은 적일마다 1회를 포함하여 1일 1회 이상 내지 1주 1회 이상 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 조성물은 매일 투여된다. 일부 실시예에서, 조성물은 수면 시간 전 매일, 예를 들어, 수면 시간 직전 또는 수면 시간 15-60분 전에 투여된다. 당업자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 다른 질환 존재를 포함하나 이에 제한되지 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시간에 영향을 미칠 수 있음을 이해할 것이다. 더욱이, 본원에 기재된 치료적 유효량의 치료적 화합물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여, 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전반적인 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 줄이거나 피하거나, 또 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물(예를 들어, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 구체적으로 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니 피그, 래트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함한 "포유동물", 보다 구체적으로 인간을 지칭한다. 일 실시예에서, 대상체는 비인간 동물 예컨대 농장 동물(예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양), 또는 애완동물(예를 들어, 개, 고양이, 기니 피그 또는 토끼)이다. 바람직한 실시예에서, 대상체는 인간이다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 미국 이외의 국가에서 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 상응하는 기관에 의해 승인되거나 승인 가능할 수 있거나, 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia) 또는 동물, 보다 특히 인간에 사용하기 위해 일반적으로 인정되는 다른 약전에 나열되어 있는 것을 의미한다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 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 실시예에서, 단위 투여 형태는 캡슐이다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, "고체 투여 형태"는 고체 형태의 약학적 용량(들), 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사세(sachet), 재구성가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 츠어블(chewable)을 의미한다.
- [0035] 본원에 개시된 화합물의 경우, 단일 입체화학적 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 시스/트랜스 형태 이성질체, 및 회전 이성질체, 및 이의 라세믹 및 비라세믹 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0036] 아토목세틴은 (-)-N-메틸-3-페닐-3-(o-톨릴옥시)-프로필아민이라는 화학명을 갖는 약제학적 물질 및 이의 약제학적 염의 일반명이다. 아토목세틴은 X선 회절에 의해 결정되는 R(-) 이성질체이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴은 아토목세틴 염산염일 수 있다.
- [0037] 스피로노락톤은 화학명 7 α -아세틸티오-17 α -히드록시-3-옥소프레젠-4-엔-21-카르복실산 γ -락톤 또는 S-[(7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-10, 13-디메틸-3, 5'-디옥소스피로[2, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16-데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17, 2'-옥솔란]-7-일]에탄티오에이트 및 이의 약학적 염인 의약품 물질의 일반명이다.
- [0038] 옥시부티닌은 화학명 4-디에틸아미노-2-부티닐페닐시클로헥실글리콜레이트 또는 4-(디에틸아미노)부트-2-이닐 2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐아세테이트 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 약학적 물질의 일반명이다.

다양한 실시예에서, 옥시부티닌은 R- 및 S- 거울상 이성질체의 라세미 혼합물 또는 분리된 거울상 이성질체, 예를 들어 R- 거울상 이성질체일 수 있다. 다양한 실시예에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드 또는 (R)-옥시부티닌 클로라이드일 수 있다.

[0039] 일부 실시예에서, 방법은 약 20 mg 내지 약 200 mg의 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량 (또는 또 다른 NRI와 동등한 용량)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 40 mg 내지 약 80 mg이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 20 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 50 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 40 mg이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 80 mg이다.

[0040] 일부 실시예에서, 방법은 약 10 mg 내지 약 200 mg의 용량의 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(또는 다른 미네랄코르티코이드 길항제와 동등한 용량)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 15 내지 약 100 mg이다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 20 내지 약 80 mg이다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 20 내지 약 40 mg이다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 40 내지 약 80 mg이다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 25 mg이다. 일부 실시예에서, 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 50 mg이다.

[0041] 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(또는 또 다른 MRA)의 투여를 포함하는 방법에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 25 mg일 수 있다(또는 다른 MRA의 이와 동등한 용량), 또는 일부 실시예에서는 약 2 mg 내지 약 15 mg일 수 있다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 2.5 mg 내지 약 10 mg, 예를 들어 5 mg이다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어 2.5 mg이다. 일부 실시예에서, 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 약 1 mg 내지 약 10 mg이다.

[0042] 일부 실시예에서, 방법은 40 mg의 아토목세틴 염산염 및 25 mg의 스피로노락톤을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 방법은 40 mg의 아토목세틴 염산염 및 50 mg의 스피로노락톤을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 방법은 80 mg의 아토목세틴 염산염 및 25 mg의 스피로노락톤을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 방법은 80 mg의 아토목세틴 염산염 및 50 mg의 스피로노락톤을 투여하는 것을 포함한다.

[0043] 일부 실시예에서, 방법은 (iv) 이뇨제인 추가 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. (iv) 이뇨제는 MRA와 함께 또는 MRA 없이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 이뇨제는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리암테렌, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라손, 부메타니드, 인다파미드, 아밀로리드 및 토르세미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 일부 실시예에서, 대상체는 고혈압을 앓고 있다. 일부 실시예에서 대상체는 체액 정체 병태에 있다. 예를 들어, 체액 정체 병태는 고혈압, 심부전 또는 말기 신장 질환으로 인한 것일 수 있다.

[0045] **약학적 조성물**

[0046] 또한 본원에서는 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 무스카린 수용체 길항제(MRA)를 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 활성 성분은 단일 조성으로 존재할 수도 있고 별도의 조성으로 존재할 수도 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 선택적으로 옥시부티닌(예:(R)-옥시부티닌) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 활성 성분으로서 포함한다.

[0047] 예시적인 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI)에는 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), 빌복사진(Vivalan); 및 비선택적 NRI, 예를 들어 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시클라진돌,

데시프라민, 데스벤라팍신, 텍스메틸페니데이트, 디에틸프로피온, 독세핀, 돌록세틴, 이미프라민, 레보밀나시프란, 마니팍신(GW-320,659), 마프로틸린, 메틸페니데이트, 밀나시프란, 네파조돈, 노르트립틸린, 펜디메트라진, 펜메트라진, 프로트립틸린, 라다팍신(GW-353,162), 타펜타돌(Nucynta), 테니록사진(Lucelan, Metatone) 및 벤라팍신; 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0048] 일부 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0049] 예시적인 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤, 에플레레논, 칸레논, 피네레논, 맥스레논, 칸레노산, 드로스피레논, 프로레논, 아파라레논, 및 에사세레논 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0050] 일부 실시예에서, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0051] 예시적인 무스카린 수용체 길항제(MRA)는 아트로핀, 프로판텔린, 베타네콜, 솔리페나신, 다리페나신, 톨테로딘, 페소테로딘, 트로스프, 옥시부티닌 및 M2 수용체에 대한 활성을 갖는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 다른 예시적인 항무스카린제는 아니스트로핀, 벤즈트로핀, 비페리텐, 클리디늄, 사이크리민, 디사이클로민, 디페마닐, 디페니돌, 에토프로파진, 글리코피롤레이트, 헥소사이클륨, 이소프로파미드, 메펜졸레이트, 메틱센, 메트스코폴라민, 옥시헨사이클리민, 옥시페노늄, 프로사이클리딘, 스코폴라민, 트리디헥세틸, 트리헥실페니딜 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0052] 일부 실시예에서, 무스카린 수용체 길항제는 옥시부티닌 또는 (R)-옥시부티닌, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에 사용된 바와 같이, (R)-옥시부티닌은 옥시부티닌의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 (R)-옥시부티닌 입체이성질체를 지칭한다. 일부 실시예에서, 무스카린 수용체 길항제는 페소테로딘이다.
- [0053] 일부 실시예에서, 약학 조성물은 (iv) 이노제인 추가 활성제를 추가로 포함한다. (iv) 이노제를 포함하는 조성물은 MRA가 있거나 없을 수 있다. 일부 실시예에서, 이노제는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메틸클로티아지드, 폴리티아지드, 트리암테렌, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라존, 부메타나이드, 인다파미드, 아밀로리드 및 토르세미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0054] 약학적 조성물은 전형적으로 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 약학적 투여와 호환가능한 식염수, 용매, 분산 매질, 희석제, 충전제, 코팅제, 향균제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.
- [0055] 본 발명에서 사용하기 위한 활성 성분은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 실시예에서, (R)-옥시부티닌은 (R)-옥시부티닌 클로라이드이다. 일부 실시예에서, 아토목세틴은 아토목세틴 염산염이다.
- [0056] 약학적 조성물은 전형적으로 의도된 투여 경로와 호환가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 전신 경구 또는 경피 투여를 포함한다.
- [0057] 적합한 약학적 조성물을 제형화하는 방법은 당업계에 알려져 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 책을 참조한다. 예를 들어, 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물(들)은 부형제와 함께 혼합될 수 있고 알약, 정제, 트로키, 또는 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명에 따른 조성물은 단위 투여 형태일 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명에 따른 조성물은 고체 투여 형태, 예를 들어, 정제 또는 캡슐일 수 있다.
- [0058] 약학적으로 호환가능한 결합제, 및/또는 애주번트(adjutant) 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분, 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테(Sterotes); 활주제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미제.
- [0059] 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 전신 투여는 또한 경피 수단에 의해, 예를 들어, 패치, 겔, 또는 로션을 사용하여 피부에 적용될 수 있다. 경피 투여의 경우, 상피 장벽의 투과에 적절한 침투제가 제형에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계

에 일반적으로 알려진 바와 같은 연고, 고약(salve), 겔, 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 겔 및/또는 로션은 개별 사제로 제공되거나, 매일 적용되는 계량된 용량의 펌프를 통해 제공될 수 있으며; 예를 들어, Cohn 등, Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90을 참조한다.

[0060] 일 실시예에서, 치료적 화합물은 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하여, 제어 방출 제제와 같이 신체에서 신속 제거로부터 치료적 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체호환가능한 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술을 사용하여 제조되거나, 예를 들어, Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc로부터 상업적으로 수득될 수 있다. 리포솜 현탁액은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0061] 약학적 조성물은 본원에 기재된 방법에서 투여 또는 사용을 위한 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0062] 일부 실시예에서, 약학 조성물은 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 특정 실시예에서, 수면 무호흡증(예: OSA) 또는 코골이(예: 단순 코골이)를 치료하는 데 사용하기 위한 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 옥시부티닌(예: (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0063] **키트 및 조합**

[0064] (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제를 포함하는 키트 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 키트는 각 조성물이 단일 활성 성분인 별도의 약학 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 키트의 다양한 실시예는 본원에 제공된 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 일부 실시예에서, 키트는 이노제(예: 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리암테렌, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라존, 부메타니드, 인다파미드, 아밀로리드, 또는 토르세미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)인 추가 활성제를 더 포함한다.

[0065] 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 미네랄코르티코이드 길항제, 선택적으로 무스카린 수용체 길항제 또한 본원에 제공된다. 인두 기도 허탈과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 (i) 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI) 및 (ii) 미네랄코르티코이드 길항제, 및 선택적으로 (iii) 무스카린 수용체 길항제의 치료 조합이 본원에 추가로 제공된다. 조합물 및 치료 조합물의 다양한 실시예는 본원에 제공된 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 발명의 키트 및 조합의 특정 실시예에서, NRI는 아토목세틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 미네랄코르티코이드 길항제는 스피로노락톤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, MRA는 존재하는 경우 옥시부티닌(예: (R)-옥시부티닌) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시예에서, 조합 또는 치료 조합은 이노제(예: 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 클로르탈리돈, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리암테렌, 푸로세미드, 에타크린산, 메톨라존, 부메타니드, 인다파미드, 아밀로리드, 또는 토르세미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)인 추가 활성제를 더 포함한다.

[0066] **실시예**

[0067] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에 추가로 기재되어 있다.

[0068] **실시예 1. 고혈압이 있는 OSA 환자를 대상으로 아토목세틴 + 스피로노락톤 대 아토목세틴의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 이중 맹검 2-기간 다중 용량 교차 연구**

[0069] 실시예 1의 연구는 중등도 내지 중증 OSA 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 위약 대조 2-기간 교차 연구이다. 이 연구는 아토목세틴에 스피로노락톤을 추가하면 고혈압과 OSA가 모두 있는 집단에서 효능을 증가시킬 수 있는지 평가하기 위해 설계되었다. 각 참가자가 연구 등록 기준을 충족하는지 확인하기 위해 선별 방문 및 수면 다원검사(PSG) 시험이 실시된다. 각 참가자는 10박 동안 다음으로 구성된 조합을 무작위 순서로 받게 된다.

[0070] 3일간의 저용량 도입 기간에 아토목세틴 40 mg + 스피로노락톤 25 mg을 투여한 후 7일간 아토목세틴 80 mg + 스피로노락톤 50 mg을 전체 투여한다.

- [0071] 3일간의 저용량 도입 기간에 아토목세틴 40 mg + 스피로노락톤 매칭 위약을 투여한 후 7일간 아토목세틴 80 mg + 스피로노락톤 매칭 위약을 전체 투여한다.
- [0072] WatchPAT 테스트와 24시간 혈압 모니터링은 각 치료 기간의 치료 9일째(전체 용량 6일째)에 집에서 실시된다. 입원 환자 PSG 및 WatchPAT는 각 치료 기간의 치료 10일째(전체 용량 7일째)에 수행된다. 두 치료 기간 사이에는 최소 3주간의 휴약 기간(washout period)이 있다.
- [0073] 다음 종점(endpoint)들이 사용될 것이다.

표 1

	종점
[0074] 일차	* 저산소 부담(HB) 4% 변화(AHI 4% 기준 점수), 아토목세틴 + 스피로노락톤 대 아토목세틴
이차	* AHI 4% 변화(4% O ₂ 불포화와 연관된 저호흡증 점수), 아토목세틴 + 스피로노락톤 대 아토목세틴 * 산소불포화지수(ODI) 변화 * SaO ₂ 가 90% 미만인 총 시간, PSG 박수 * AHI, 저산소 부담 및 ODI가 50% 이상 감소한 참가자 비율
탐색	* ESS * 짧은 SAQLI * PGI-S * PROMIS 수면 장애 * PROMIS 수면 방해 * PROMIS 피로 * AHI3(3% O ₂ 불포화와 연관된 저호흡증 점수) * AHI3a(3% O ₂ 불포화 또는 각성과 연관된 저호흡증 점수) * OSA 엔도타입 종점(V 패시브, V 액티브, 근력 보상, 루프 이득) * PSG 수면 및 각성 매개변수 * WatchPAT 말초 동맥 안압계 신호
안전 종점	* 신체 검사, 활력 징후, 임상 실험실 평가 * 투약 후 기간을 포함한 자연적인 이상반응 * PSG 매개변수: 심박수, ECG, EEG, 산소측정 * 혈압 * 체중
약어: AHI = 무호흡-저호흡 지수; ESS = 엡워스 졸음 척도; SAQLI = 수면 무호흡증 삶의 질 지수; PGI-S = 환자 전체 인상 점수 ECG = 심전도; EEG = 뇌전도; ODI = 산소 불포화 지수; OSA = 폐쇄성 수면 무호흡증; PSG = 수면다원검사; SaO ₂ = 산소 포화도	

- [0075] 모든 등록 기준을 충족하는 환자는 무작위 순서로 10일 동안 다음의 실험적 치료를 받도록 지정될 것이며, 그 중 9회는 집에서 투여되고 마지막 1회는 PSG 야간 전에 실험실에서 투여될 것이다.
- [0076] 3일간의 저용량 도입 기간에 아토목세틴 40 mg + 스피로노락톤 25 mg을 투여한 후 7일간 아토목세틴 80 mg + 스피로노락톤 50 mg을 전체 투여한다
- [0077] 3일간의 저용량 도입 기간에 아토목세틴 40 mg + 스피로노락톤 매칭 위약을 투여한 후 7일간 아토목세틴 80 mg + 스피로노락톤 매칭 위약을 전체 투여한다
- [0078] 첫 번째 투여 기간을 위한 연구 약물은 무작위화 후 2차 방문 시 환자에게 분배된다. 연구 약물은 3일 도입 용량과 7일 전체 용량 공급으로 구성된다. WatchPAT 및 보행 혈압 장치는 2차 방문 시 환자에게 유사하게 분배된다. 사용되지 않은 연구 약물과 WatchPAT 및 혈압 장치는 3차 방문에서 반환한다. 3차 방문에서는 가정에서 사용하기 위한 연구 약물 및 장치를 2차 투여 기간 동안 유사하게 분배하고, 4차 방문에서는 유사하게 연구 장소로 반환했다.
- [0079] 연구 치료제의 투여는 집에서 보내는 밤 및 입원 환자 PSG 야간 모두 매일 밤 환자의 평소 취침 시간에 이루어질 것이다. 투약 9일째에는 재택 WatchPAT 및 24시간 혈압 모니터링이 실시되며, 연구 현장 직원이 화상 통화

(또는 화상이 불가능한 경우 음성)로 환자에게 연락하여 적절한 장치 사용을 지원하고 확인한다. WatchPAT는 아침에 환자가 제거하는 반면, 24시간 혈압 장치는 환자가 PSG 야간(3차 방문 및 4차 방문)을 위해 병원에 도착할 때까지 계속 사용된다.

[0080] 교차 기간의 각 입원 환자 PSG 시험을 실시하는 저녁에는 ESS, PGI-S, SAQLI 및 PROMIS 기기가 관리된다. 앉은 자세의 혈압(3회 측정), 맥박수, 호흡수, 체중을 포함한 활력 징후도 각 PSG 시험을 실시하는 저녁에 측정된다. 각 치료 기간은 최소 3주간의 휴약 기간으로 구분된다.

[0081] 도 2는 연구 설계의 개요를 보여준다.

[0082] 연구 치료를 위해, 아토목세틴 및 스피로노락톤 정제 또는 스피로노락톤 매칭 위약을 참가자의 계획된 취침 시간 직전에 복용한다. 스피로노락톤과 위약 정제, 아토목세틴 정제는 마스킹 목적으로 과도하게 캡슐화된다.

표 2

[0083]

연구 치료제 이름:	아토목세틴 염산염	스피로노락톤	스피로노락톤 매칭 위약
투여량 제제:	캡슐	캡슐	캡슐
투여량 수준:	40 및 80 mg	25 및 50 mg	해당 사항 없음
투여 경로:	경구	경구	경구
투여 지침:	1캡슐은 최대 240 mL 물과 함께 투여	1캡슐은 최대 240 mL 물과 함께 투여	1캡슐은 최대 240 mL 물과 함께 투여

[0084] 연구 절차 및 시기는 다음 활동 일정(SOA)에 요약되어 있다.

[0085] 활동 스케줄

표 3

절차	스크리닝		2-주기 교차 기간						연구 평가 종료
	V1	V2	3일 투여 기간 (낮은 도입 용량)	7일 ¹ 투여 기간(전체 용량) 후 실험실 내 PSG ² V3	3일 투여 기간 (낮은 도입 용량)	7일 ¹ 투여 기간(전체 용량) 후 실험실 내 PSG ² V4	휴약	휴약	
체험일(방문 기간)	최대 4주		최대 10주						휴약 후 최대 1주
동의 고지	X								
인구통계	X								
신체검사	X								
병력	X								
임신 테스트 ³	X								
임상 실험실 테스트	X			X			X	X	
12 리드 심전도	X								
입원 환자 PSG 검사 및 WatchPAT ⁴		X		X			X		
무작위화		X							
연구 약물 및 장치 분배/반환		X		X		X	X		
HS 연구 치료 ⁵			X	X		X	X		
재택 WatchPAT 및 24 시간 BP ⁶				X			X		
ESS, 짧은 SAQLI, PGI-S, PROMIS 수면 장애, PROMIS 수면 방해, PROMIS 피로 ⁷	X			X			X		
활력 징후 ⁸ 및 체중	X	X		X			X	X	
AE/SAE 모니터링			X	X	X	X	X	X	
이전/병용 약물	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0086]

[0087] 약어: AE = 이상반응; BP = 혈압; ECG = 심전도; ESS = 엡워스 졸음 척도; HS = 취침 시; PGI-S = OSA의 중증도에 대한 환자의 전체 인상; PSG = 수면다원검사; SAE = 심각한 이상반응; SAQLI = 수면 무호흡증 삶의 질 지수; WOCBP = 가임기 여성; PROMIS = 환자 보고 결과 측정 정보 시스템.

[0088] ¹ 일정 조정에 필요한 경우 최대 9일까지

[0089] ² 각 휴약 기간은 최소 21일이다.

[0090] ³ WOCBP 전용

[0091] ⁴ PSG와 WatchPAT는 각 입원 환자 수면 연구 야간에 함께 사용된다.

[0092] ⁵ 소등 직전에 연구 약물을 투여한다.

[0093] ⁶ 두 장치 모두 실험실 내 PSG 전날 저녁에 집에서 시작된다. 현장에서는 사용 당일 야간 취침 시간에 화상 통화(또는 화상이 불가능한 경우 음성)로 환자에게 연락하여 적절한 사용을 확인한다.

[0094] ⁷ 각 교차 PSG 저녁, 입장 후 약 1시간 후에 비슷한 시간에 투여한다.

[0095] ⁸ 활력 징후에는 다음이 포함된다: 앉은 자세의 혈압(3회 측정), 맥박, 호흡수; PSG 실험실에 들어온 날 저녁에 찍은 PSG 야간 활력 징후

[0096] 연구 동안 다음 평가가 이루어질 것이다.

[0097] 수면다원검사: 표준 야간 PSG 기록 및 데이터 해석은 미국수면의학 학회(AASM) 채점 매뉴얼에 따라 수행된다. 참가자들은 표준 PSG 전극을 사용하게 된다. 소등 시간은 참가자의 습관적인 일정에 따라 설정되며 PSG 연구 야간 동안 일정하게 유지된다. 참가자에게는 8시간의 취침 시간이 제공된다. 모든 PSG 연구(스크리닝 PSG 포함)는 현장 PSG 기술자가 채점하며 치료 배정에 대한 정보는 제공되지 않는다. 채점은 미국수면의학 학회 수동 채점 기준에 따라 수행된다.

[0098] WatchPAT: 표준 WatchPAT 기록은 OSA가 있는 성인을 위한 AASM HSAT 임상 실습 지침에 따라 PSG V2, V3 및 V4 시에 가정 및 실험실에서 수행된다. 참가자에게는 표준 WatchPAT 장치 및 센서(손가락 프로브 및 코골이/신체 위치 센서)가 장착된다. 참가자들은 평소처럼 집에서 잠을 자고 실험실에서도 전체 PSG를 위한 장비를 갖추게 된다. 모든 WatchPAT 연구는 치료 배정에 대해 알지 못하는 자격을 갖춘 현장 기술자에 의해 채점되며, 치료 배정에 대한 정보는 제공되지 않는다. 채점은 검증된 증거 기반 지침에 따라 수행된다. WatchPAT은 말초동맥신호(PAT)를 활용한 수면무호흡증 검사이다. 3개의 접촉점을 통해 최대 7개 채널(PAT 신호, 심박수, 산소 측정, 액티그래피, 신체 위치, 코골이 및 가슴 움직임)을 측정한다. WatchPAT은 실제 수면 시간과 수면 단계를 기반으로 AHI, AHIC, RDI 및 ODI를 제공한다. WatchPAT은 PSG와 89%의 상관관계를 가지며 임상적으로 검증되었다. WatchPAT은 Itamar Medical Ltd.의 등록 상표이다.

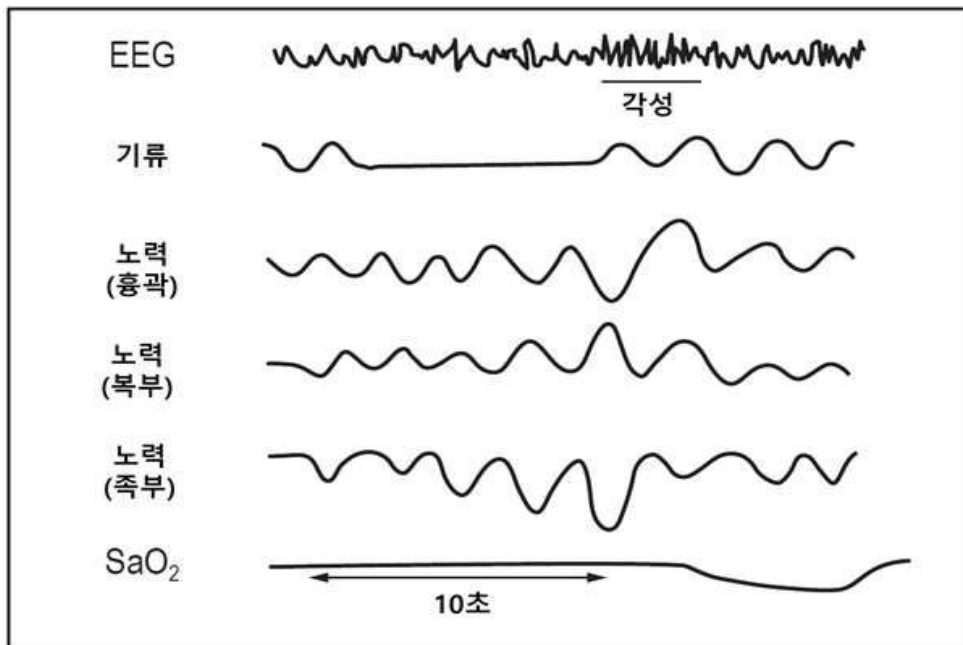
[0099] 추가 평가에는 안전성, 신체 검사, 활력 징후, 심전도, 임상 안전성 실험실 평가, 이상반응 및 심각한 이상반응이 포함될 것이다.

[0100] **다른 실시예**

[0101] 본 발명은 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의된 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이며 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범위 내에 있다.

도면

도면1

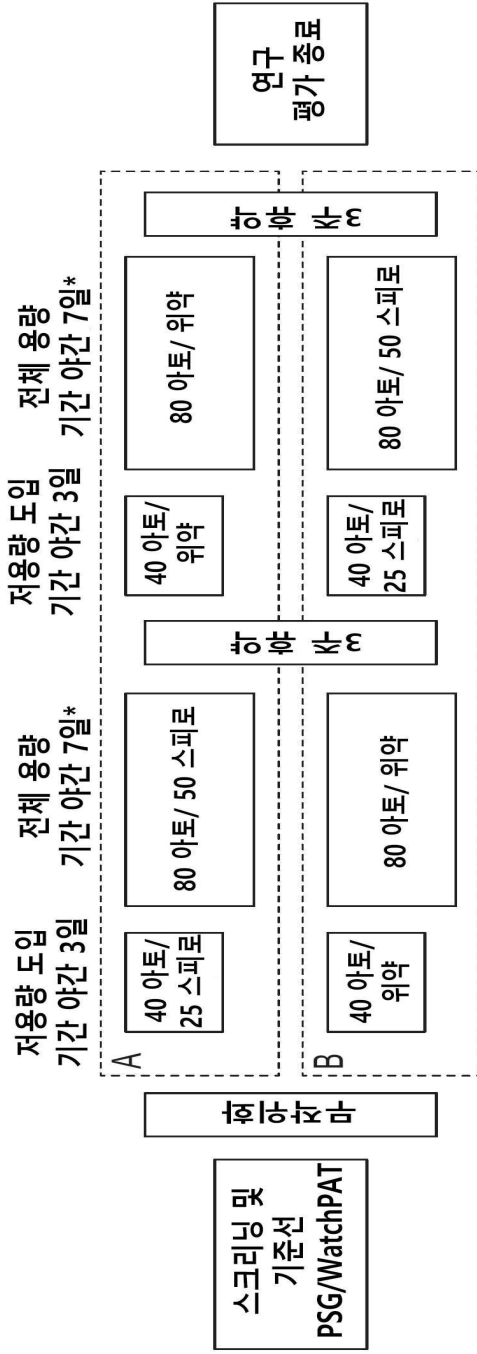


도면2

휴약 후
최대 1주

최대 10주

최대 4주



*전체 용량 야간 6일 = WatchPAT 및 집에서 24시간 혈압 모니터링 전체 용량 야간 7일 = 실험실 PST 및 WatchPAT
24시간 혈압 모니터링 종료

PSG = 수면다원검사, ato = 아토목세틴, spiro = 스피로놀락톤, BP = 혈압