[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/10
A61K 31/045 A23K 1/00
A23L 1/30

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01810526.2

[43] 公开日 2003 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 1436073A

[22] 申请日 2001.6.1 [21] 申请号 01810526.2
[30] 优先权
[32] 2000. 6. 2 [33] US [31] 09/586,075
[86] 国际申请 PCT/US01/17705 2001.6.1
[87] 国际公布 WO01/93853 英 2001.12.13
[85] 进入国家阶段日期 2002.12.2
[71] 申请人 埃尔斯坦股份有限公司
地址 美国俄勒冈州
[72] 发明人 S·W·雅各布

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页
按照条约第 19 条的修改 2 页

[54] 发明名称 通过口服二甲基砜治疗打鼾

[57] 摘要

提供了一种治疗打鼾的方法，它通过口腔滴注含有占重量 1－20％的溶解在水中的甲磺酰甲烷以覆盖口咽粘膜。 较好的是，溶液中有占重量 10％－15％的甲磺酰甲烷。 溶液可以被缓冲，并且/或包括香精。 本发明建议尽可能在接近睡眠时进行滴注，并且至少应该在患者就寝前 30－15 分钟内进行。 溶液还可以通过喷雾或液滴的形式引入，同时描述了以合适的容器包装溶液的产品。

ISSN1008-4274

1.一种在个体中治疗打鼾的方法，包括通过口腔并在个体口咽上滴注溶液，其中所述的溶液包括载体溶剂，载体溶剂中含有有效量的作为溶质的甲磺基甲烷。

2.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶剂是以体积比 1：1 混合的水和磷酸缓冲盐溶液。

3.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶剂是水。

4.如权利要求 4 所述的方法，其中，甲磺基甲烷的量占重量的 1%-20%(包括 1%和 20%)。

5.如权利要求 4 所述的方法，其中，甲磺基甲烷的量占重量的 10%-15%(包括 10%和 15%)。

6.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以喷雾滴注。

7.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以液滴的形式滴注。

8.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液在患者就寝前 1 小时内滴注。

9.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以足以覆盖患者悬雍垂、扁桃体和软腭吸盘的量滴注。

10.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶液包括调味化合物。

11.如权利要求 10 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、薄荷香精和果味香精。

12.如权利要求 10 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、胡椒薄荷、留兰香、苹果和樱桃。

13.一种用来治疗打鼾的产品，包括：

(a)一种溶液，其中含有可溶解甲磺基甲烷的溶剂，和一定量的溶解在其中的占重量 1%-20%的甲磺基甲烷；以及

(b)用来装所述溶液的容器，所述容器包括可通过口腔并在个体口咽上口内滴注所述溶液的与其相关的敷药装置。

14.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的敷药装置是滴管。

15.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的敷药装置是气雾喷嘴。

16.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的溶剂是以体积比 1：1 混合的水和磷酸缓冲盐溶液。

17.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的溶液包括调味化合物。

18.如权利要求 17 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、薄荷和果

味香精。

通过口服二甲基砜治疗打鼾

发明领域

本发明主要包括通过降低发病率或其程度以治疗打鼾。然而，更特别的，本发明通过对咽喉的口咽区域口服施用组合物以减少或消除打鼾。本发明直接包括使口咽的粘膜与甲磺基甲烷接触以治疗打鼾。

发明背景

鼾声是一种在患者睡眠时发生的吸气声。一般认为鼾声是由于鼻咽气道狭窄而造成的，这会导致放松的呼吸过程中，湍动的气流会使鼻咽通道柔软的部分振动，如软跗吸盘、扁桃体后腭弓和悬壅垂。许多原因都会造成鼻咽气道狭窄，尤其是睡眠过程中，就像下面所说的。

打鼾折磨着许多人，并且它会影响所有年龄和所有性别的人。在觉醒时，人通常能够自觉的保持鼻咽通道位于开放的状态；然而，在开始睡觉时，放松使鼻咽通道受到限制，并会导致打鼾。估计有 45%的成年人偶尔打鼾，其中有 25%的人是习惯性打鼾者。打鼾随着年龄而增长，观察显示，年龄至 60 的人当中，有 50%的男性和 40%的女性是习惯性打鼾者。Lugaresl 等，“Snoring: Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects”，刊登于 Principles and Practice of Sleep Medicine(Kryger 等编，1989)，第 494-500 页。

限制性的鼻咽通道可在解剖学上发生。例如，在儿童中，这通常是因扁桃体或腺样体肿大引起的阻塞而造成的。在成年人中，经常是由于肥胖而造成狭窄。进一步的解剖学的狭窄可能仅仅是由于遗传，某些人生来就有较小的鼻咽截面。减小的鼻咽通道还可能是由于缺乏肌张力造成的。其它会造成鼻咽通道狭窄的解剖学症状包括鼻后孔闭锁、、慢性息肉、鼻隔膜偏移、鼻咽囊肿、舌肥大、缩颌以及小颌畸形，但这些并不常见。Leung 等，“The ABZzzz's of Snoring”，Post Graduate Medicine(September 1,1992)。

在睡眠之前服用酒精或药物(如安定药、安眠药或抗组胺剂)都可以加剧打鼾。吸烟可以导致打鼾发生，由于香烟可以刺激上呼吸道的粘膜，这可导致肿胀并增加粘液分泌量。

在 1994 年之前，没有关于成功的药理学治疗打鼾的报道。Douglas，“The Sleep

Apnoea/Hypopnoea Syndrome and Snoring”，DMJ,第 306 卷(1993)；Leung 等，“The ABZzzz's of Snoring”，Post Graduate Medicine(September 1,1992)。然而，根据所观察到的造成打鼾的原因，已经描述了大量的治疗方法。这些治疗都不是十分有效。当打鼾是因鼻子过敏或上呼吸道感染引发或加剧时，这些症状可以通过药理学的治疗，但是，如上所述，这并不能认为是对所有打鼾症状的药理学治疗方法。

基础的治疗仅仅包括让患者以俯卧的姿势睡眠。有时可以通过在打鼾者衣服的背部缝如大理石或其它物体以刺激。若患者肥胖，治疗可以有减肥过程。当然，和这些治疗一起，建议患者在睡眠之前避免使用药物，抽烟或喝酒以延迟鼻咽肌张力的缺乏。使用器械有时可以治疗打鼾。一个例子是定制的咬口，它可以使打鼾者较低的颚向前移动从而打开气道。另一个例子是使用正压力发生器和面具。这些机器将空气从软管泵入，同时鼻/口面具可以保证流过的空气清洁。然而，这些装置的使用使患者的睡眠并不平静。

另一治疗打鼾的方法是外科技术。在因腺样体肿大而导致打鼾的儿童当中，有时会采用腺样体切除术。当扁桃体也肿大时，通常还会在腺样体手术时进行扁桃体切除术。在成人中，对于习惯性或严重的打鼾者，建议采用悬雍垂-腭-咽成形术。这里，外科医生切除悬雍垂、软跗吸盘的末端部分、前扁桃体弓和多余的咽侧壁粘膜。当然，这种手术的目的是增加空气通道的大小，从而空气没有阻碍地通过咽部。悬雍垂-腭-咽成形术成功率是不确定的，据报道其范围在 15%-65%。Douglas,“The Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome And Snoring”,British Medical Journal,1993,第 306 卷：1057-60。在某些情况下，偏斜鼻中隔的外称手术修复可改善打鼾。

在本人的出版于 1996 年 10 月 29 日，题为 Pharmacologic Management of Snoring 的美国专利 5，569，679 号中，本人描述了含有甲磺基甲烷(二甲基砜)的鼻内溶液在药理学的减少打鼾中的应用。含有占重量 1%-20%甲磺基甲烷的溶液以液滴的形式被滴进鼻腔，使鼻通道的粘膜被浸透。这种疗法被证明是高度有效的，但这一技术的一个难点是，一些病人对通过鼻子滴注混合物会产生轻微的灼烧感。对 679 名患者使用了在这种混合物内加入镇痛药，这种镇痛药可能并不总会减轻这种灼烧感。由于没有威胁健康且较温和，灼烧感可能会减少病人对治疗的接受。

因此，打鼾对于许多人而言仍是一个严重的问题。它不仅十分讨厌，而且它可以导致更加严重的症状，并且，由于睡眠缺乏会导致极度疲劳，它会引起其它的问题。例如，已经发现了打鼾和高血压之间的关系，并且，在睡眠过程中呼吸暂停发作时发生心律不齐的报导。有肺功能缺陷的打鼾患者会有严重的呼吸暂停。打鼾不

仅是呼吸暂停的一个危险，由于鼻咽通路受阻缺乏氧气使机体没有足够的氧气从而会导致缺氧，这样，氧去饱和作用升高。缺氧会使大脑唤醒睡眠者，这仅仅是为了进行呼吸而不使其完全清醒。由于这种情况在一夜之间会发生几百次，打鼾者就不能得到充足的睡眠。此外，反复地从深度的 REM 睡眠中被唤醒会增加心律并血压。因此，如上所述，打鼾会增加心脏病发作和中风的风险。另外，由于极度疲劳导致的发作性睡病会使打鼾者在清醒时注意力分散，由此会降低生产力，当疲惫的打鼾者在操作机器或交通工具时甚至会导致严重的后果。

由此，有必要改进可以降低或消除打鼾的治疗方法。特别地，需要一种简单且对用药者安全的治疗打鼾的方法。还需要一种非鼻内的给药途径。本发明描述了一种治疗技术，它使口咽粘膜与减少打鼾的混合物接触。

发明概述

本发明的目的是提供一种新的且有效的治疗打鼾的方法。

本发明的另一个目的是通过一种安全的且相对有效的治疗方法，它可由打鼾者在就寝之前自己用药。

本发明的另一个目的是提供一种不昂贵的方法，这种方法可以减少打鼾的发病率和/或程度，并且在使用时是安全并相对有效的。

本发明的另一个目的是提供一种方法，它涉及通过口服途径使口咽与甲磺基甲烷(MSM)接触，以此作为打鼾的治疗技术。

本发明的另一目的是提供一种含有甲磺基甲烷组合物的调合器形式的产品，通过敷药器可以将组合物滴在咽喉上面，以此作为减少或消除打鼾发生的方法。

因此，根据本发明，提供了一种治疗打鼾的方法，它通过口腔并在口咽上口内滴注溶液，其中，包括载体溶剂的溶液中含有有效量的甲磺基甲烷作为溶质。较好的是，溶剂是水，占重量 1%-20%的甲磺基甲烷溶解在其中。溶剂还可以是以等比例混合的水和磷酸缓冲盐溶液。

较好的是，使用约占重量 10%-15%的甲磺基甲烷，然后以喷雾或液滴的形式将溶液滴注到口咽。如果需要的话溶液中还可以含有调味化合物。这类调味化合物的实例包括薄荷醇、薄荷(如胡椒薄荷和留兰香)、水果香精(如樱桃和苹果)等。无论溶液以何种方式滴注，优选在就寝前 15-30 分钟内滴注溶液。另外，被滴注溶液的量应该足以覆盖患者口咽的粘膜，即，悬雍垂、扁桃体和软腭吸盘。这通常是每鼻孔 0.8ml-1.2ml 的量。

本发明还包括适合用来治疗打鼾的产品。这里，产品是一种溶液，其中含有为

甲磺基甲烷准备的溶剂以及一定量的溶解在其中的甲磺基甲烷。然后将溶液包装在容器中。容器上包括可在患者口中口服滴注溶液的敷药器。在一个实施方案中，敷药器是滴管。在另一个实施方案中，敷药器是气雾剂喷嘴，它可提供可计量或不计量剂量的上述溶液。

根据以下详细描述的优选实施方案以及附图，可以更容易的理解本发明的这些目的和其它目的，其中

附图简述

图 1 是第一个实施方案中关于适合本发明使用的已有容器的立面侧视图。

图 2 是第二个实施方案中关于适合本发明使用的已有容器的立面侧视图。

图 3 是第三个实施方案中关于适合本发明使用的已有容器和滴管的立面侧视图。

图 4 是第四个实施方案中关于适合本发明使用的已有容器和滴管的透视图。

关于示范性实施方案的详细描述

本发明涉及通过口腔途径滴注含有有效量的二甲基砜($DMSO_2$)(也被称为甲磺基甲烷(MSM))以接触口咽来治疗打鼾。在本人的美国专利 5，569，679 号之前，还没有容易的药理性治疗以缓解打鼾症状的方法。其中，本人很惊奇的发现，当施用溶解在药学上可接受的溶剂中的甲磺基甲烷以浸透鼻通道的粘膜时，可在约 8-12 小时内减少打鼾的发生。在此并入美国专利 5，569，679 号以供参考。

现在本人更加惊奇的发现，没有必要通过鼻子滴入化合物以浸透鼻通道的粘膜从而减少打鼾。更加特别地，如果包括悬雍垂、扁桃体和软腭吸盘在内的口咽粘膜与足量的溶液中的甲磺基甲烷接触，很大比例的患者发现打鼾减轻了。此类用药可以直接通过口腔进行，可以减轻鼻滴注中出现的灼烧感。用调味剂或其它食品添加剂可以很容易的减轻或消除任何不适宜的味道。

根据本发明，然后开发了一种治疗打鼾的方法，它包括通过口腔向患者的口咽滴注包括载体溶剂的溶液，载体溶剂中含有有效量的作为溶质的甲磺基甲烷。尽管任何溶剂都可溶解有效量的甲磺基甲烷，且同时在通过口腔滴注时可被接受，但优选的溶剂是蒸馏水。以体积比 1：1(等体积)混合的水和磷酸缓冲盐溶液可以作为溶剂，较之普通的蒸馏水，许多患者更喜欢这种混合物。由于任何合适量的甲磺基甲烷都可以溶解在溶剂中直至达到饱和，这里的溶剂是水，较好的是甲磺基甲烷的含量占重量的 1%-20%(包括 1%和 20%)。溶液中可以包括调味化合物以减小任何令

人不愉快的味道。这种调味化合物可以从通常用来使其有令人愉快的味道的任何类型的化合物中挑选，如薄荷醇、胡椒薄荷、留兰香、苹果和樱桃。施用的组合物的总量应足以覆盖口咽。

为确定作为减少打鼾药剂而施用的甲磺基甲烷的功效，对 10 名患者进行了最初的试验。从最初的试验中收集的试验数据总结在表 I 中。

表 I

患者	性别	年龄	MSM 的百分比(重量)	结果
BW	M	70	15	MR
RS	F	70	15	FR
MS	M	60	15	FR
AD	M	55	15	NR
MD	F	60	15	NR
AW	M	48	15	FR
VS	M	52	15	FR
BJ	F	60	15	NR
HB	F	64	15	FR
JJ	M	56	15	FR

FR=全部缓解 MR=中等缓解 NR=没有缓解

在上面各种病例中，建议受试者在就寝前约 15-30 分钟向口咽喷射 4 次含有甲磺基甲烷的溶液。每次的喷射量为 0.2ml-0.25ml 溶液。因此，总的滴注量约为 0.8-1.2ml。打鼾出现或不出现的情况是有受试者的同伴作出的。观察者未被告知受试者通过鼻腔被施用了甲磺基甲烷。如表 I 中所指出的，70%的受试者的同伴声称打鼾减少或消除了，而 30%声称没有从口腔施用甲磺基甲烷中受益。

随后又在 7 名声称完全缓解或中等缓解的患者不知情的情况下，对其喷射了盐溶液作为安慰剂。每例打鼾都复发了。再对他们喷射甲磺基甲烷，70%的人又得到了完全减缓。

对第二组受试者样品施用了占重量 1%、5%和 10%的溶解在水中的甲磺基甲烷。结果总结在表 II 中。

表 II

患者	性别	年龄	MSM 的百分比(重量)	结果
MJ	F	64	1%	FR
SO	M	58	1%	NR
TJ	M	60	1%	NR
WB	M	79	1%	NR
BJ	M	60	5%	FR
SS	M	69	5%	NR
JS	M	74	5%	FR
CO	F	72	5%	NR
II	F	78	10%	FR
TC	F	76	10%	FR
WB	M	69	10%	FR
MT	M	70	10%	NR

FR=M 全部缓解 MR=中等缓解 NR=没有缓解

表 II 证明甚至只占重量 1%的溶解在水中的甲磺基甲烷都可以缓解打鼾，但缓解作用没有高浓度时那么显著。

通过将水和甲磺基甲烷的溶液加温至不超过约 37℃(98.6℉)，可以在溶解中引入更高浓度的甲磺基甲烷。相应的，对四名受试者施用了这种第三种样品加温的溶液，结果显示在表 III 中。

表 III

患者	性别	年龄	MSM 的百分比(重量)	结果
JD	M	72	20%	FR
OW	M	76	20%	FR
MM	F	68	20%	FR
DZ	F	70	20%	FR

FR=M 全部缓解 MR=中等缓解 NR=没有缓解

从这些试验中得出的数据(即表 I-表 III 中的数据)可知，占重量 1%-20%的溶解在水中的甲磺基甲烷是有效的。观察结果说明在此范围内浓度越高越有效。然而，由于甲磺基甲烷在水中的溶解性，对于不需加热溶液的有效方法的产品而言，最佳范围是，甲磺基甲烷占重量的 10%-15%，且最好是 15%。

根据图 1-4，如本发明所述的溶液可以通过各种已知的技术给药，同时，本发明还涉及一种可用来治疗打鼾的产品。这里，这种产品可以是溶液的形式，其中含

有可溶解甲磺基甲烷的溶剂以及一定量的溶解在其中的甲磺基甲烷。然后将溶液包装在容器中，容器包括喷雾敷药器或与其相关的滴管，以便通过口腔并在咽喉上滴注溶液，这样它就可以与悬雍垂、扁桃体和软腭吸盘接触。

根据图 1，其中显示了一种已有的容器，它可以用来将一定剂量的溶液喷射进鼻孔内通道，但我们认为它是适合将喷雾喷射过口腔并喷到口咽上的。在图 1 中，容器 10 包括一个用来装甲磺基甲烷溶液的瓶子 12。敷药器 14 包括一个由活塞 18 启动的计量式喷雾泵 16。将敷药器放在口中，将活塞 18 向瓶子 12 压下，瓶子 12 中一定剂量的溶液就通过喷嘴 20 作为喷雾喷出，喷雾被喷到口中，指向咽喉上面。当不使用时，可通过盖子 22(以虚线显示)将容器 10 封闭。需注意的是，容器 10 是一种已知在已有技术中的用来施用选择定量剂量的样式。

第二种已有容器显示在图 2 中。这里，容器 40 包括一个可用来装被分配的液体的塑料挤压瓶 42。塑料挤压瓶 42 上连有喷嘴 44，喷嘴 44 旋在 46 上以接受盖子 48(虚线显示)。这里，瓶子 42 可以举起使喷嘴 44 置于口中，指向咽喉上面。挤压后，溶液薄雾从瓶子 42 中通过喷嘴 44 喷出。或者，可以将瓶子 42 倒置，使喷嘴 44 位于口中并以滴的方式施用溶液。

图 3 显示了一种标准的滴式滴眼容器 60，它包括一个用来装液体的瓶子 62。眼滴管 64 放在瓶子 62 中，并通过装在螺旋口 68 上的盖子 66 旋在那里。眼滴管 64 包括一个后弹性的球状物 70，它可被压缩以排除其中的空气。将吸管 74 的管尖 72 浸在液体中，释放球状物 70 上的压力，使一定量的溶液吸入吸管 74 中。然后可以将吸管 74 放在口中并以滴的方式施用溶液。

图 4 显示了另一种可用于本发明的已有容器 80。这里，容器 80 包括一个装有被喷射液体的塑料瓶 82。泵装置 84 包括一个旋在瓶子 82 上的盖子 86、一个伸到瓶子 82 内部的伸长的管子 88 以及一个活塞 90。当压下活塞 90 时，液体通过管子 88 被泵出，并在喷嘴 92 以薄雾的形式被喷出。通常，如果瓶子 82 可挤压的话，可用喷雾喷嘴和阀门代替泵装置 84。

由此，已经描述了本发明，并在一定程度上特别涉及了本发明的一些示范性的实施方案。但是，应该正确理解的是，已用以下考虑到已有技术的权利要求对本发明进行了定义，因此，在不背离这里所提到的本发明概念的情况下，可以对本发明示范性的实施方案进行改进或改变。

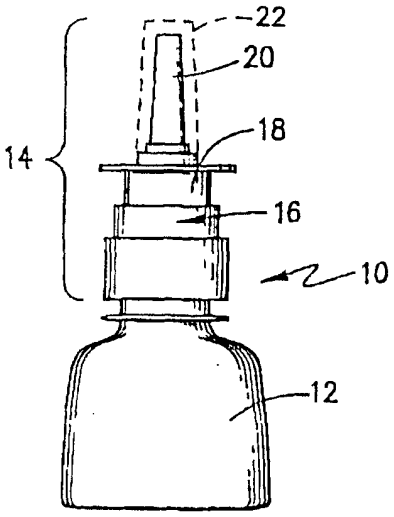


图 1
(已有技术)

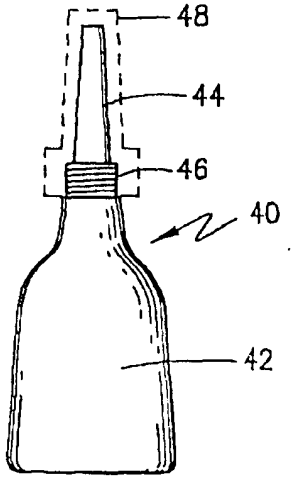


图 2
(已有技术)

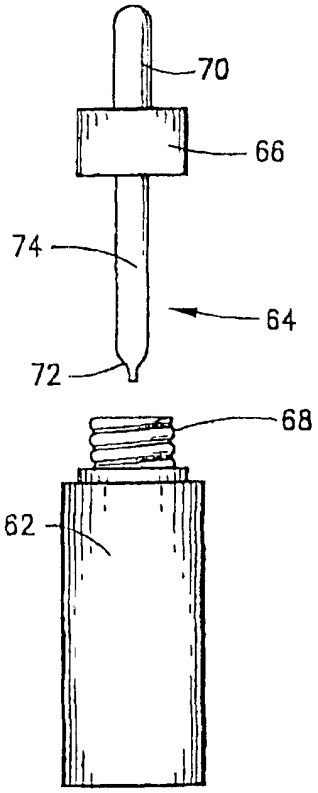


图 3
(已有技术)

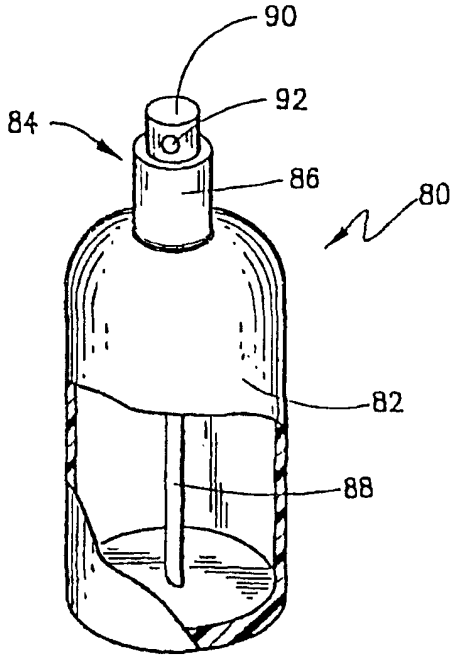


图 4
(已有技术)

1.一种在个体中治疗打鼾的方法，包括通过口腔并在个体口咽上滴注溶液，其中所述的溶液包括载体溶剂，载体溶剂中含有有效量的作为溶质的甲磺基甲烷。

2.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶剂是以体积比 1：1 混合的水和磷酸缓冲盐溶液。

3.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶剂是水。

4.如权利要求 4 所述的方法，其中，甲磺基甲烷的量占重量的 1%-20%(包括 1%和 20%)。

5.如权利要求 4 所述的方法，其中，甲磺基甲烷的量占重量的 10%-15%(包括 10%和 15%)。

6.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以喷雾滴注。

7.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以液滴的形式滴注。

8.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液在患者就寝前 1 小时内滴注。

9.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液以足以覆盖患者悬雍垂、扁桃体和软跗吸盘的量滴注。

10.如权利要求 1 所述的方法，其中所述的溶液包括调味化合物。

11.如权利要求 10 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、薄荷香精和果味香精。

12.如权利要求 10 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、胡椒薄荷、留兰香、苹果和樱桃。

13.一种用来治疗打鼾的产品，包括：

(a)一种溶液，其中含有可溶解甲磺基甲烷的溶剂，和一定量的溶解在其中的占重量 1%-20%的甲磺基甲烷；以及

(b)用来装所述溶液的容器，所述容器包括可通过口腔并在个体口咽上口内滴注所述溶液的与其相关的敷药装置。

14.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的敷药装置是滴管。

15.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的敷药装置是气雾喷嘴。

16.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的溶剂是以体积比 1：1 混合的水和磷酸缓冲盐溶液。

17.如权利要求 13 所述的产品，其中所述的溶液包括调味化合物。

18.如权利要求 17 所述的方法，其中所述的调味化合物选自薄荷醇、薄荷和果

味香精。

19.如权利要求 1 所述的方法，其中，溶液是用调味化合物调味的水溶液。

20.如权利要求 13 所述的方法，其中所述溶液是用调味化合物调味的水溶液。