(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117062626 A
(43)申请公布日 2023.11.14

(21)申请号 202280024023.9
(22)申请日 2022.03.23
(30)优先权数据
63/165,342 2021.03.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/021462 2022.03.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/204228 EN 2022.09.29
(71)申请人 爱普宁公司(特拉华)
地址 美国马塞诸塞州
(72)发明人 L·G·米勒 L·塔兰托-蒙特穆罗 R·法卡斯
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 李茂家 闫俊萍
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)

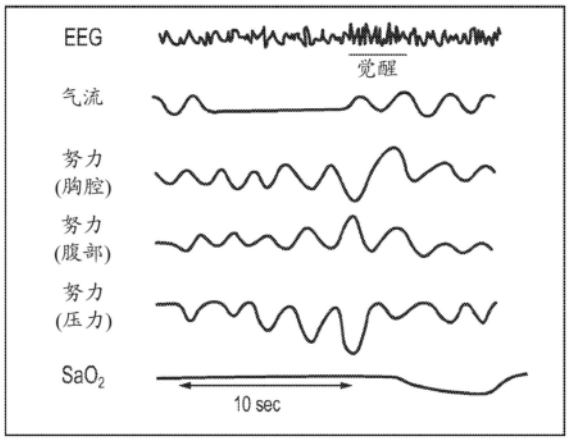
权利要求书4页 说明书16页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物

(57)摘要

本文描述了包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂和任选的毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)的药物组合物以及治疗睡眠呼吸暂停的方法。



CN 117062626 A

1.一种治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。

3.如权利要求2所述的方法,其中所述NSRI选自由阿米达林、阿托莫西汀、CP-39,332、代来达林、依迪西汀、艾瑞波西汀、氯他拉敏、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普兰、他舒普兰、坦达明和维洛沙嗪,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI是去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI),其选自由阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、环拉嗪多、地昔帕明、去甲文拉法辛、右哌甲酯、二乙胺苯酮、多塞平、度洛西汀、丙米嗪、左旋米那普仑、马尼法辛、马普替林、哌醋甲酯、米那普仑、奈法唑酮、去甲替林、苯甲曲秦、芬美曲秦、普罗替林、拉达法辛、他喷他多、替尼洛嗪和文拉法辛,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

5.如权利要求1所述的方法,其中所述NRI选自由阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和瑞波西汀或其药学上可接受的盐组成的组。

6.如权利要求5所述的方法,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。

7.如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述盐皮质激素拮抗剂选自由螺内酯、依普利酮、坎利酮、非奈利酮、美克西酮、坎利诺酸、屈螺酮、丙烯酮、阿帕利酮和艾沙瑞酮,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐。

9.如权利要求8所述的方法,其中所述盐皮质激素拮抗剂是螺内酯。

10.如权利要求1-9中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述MRA选自由阿托品、丙胺太林、氨甲酰甲胆碱、索非那新、达非那新、托特罗定、非索罗定、曲司氯铵和奥昔布宁,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

12.如任何权利要求10所述的方法,其中所述MRA选自由辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、环戊立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、乙丙嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙酰胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

13.如权利要求11所述的方法,其中所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

14.如权利要求13所述的方法,其中所述MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

15.如权利要求1-14中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用作为利尿剂的另外的活性剂。

16.如权利要求15所述的方法,其中所述利尿剂选自由氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、甲氯噻嗪、多噻嗪、氨苯蝶啶、呋塞米、依他尿酸、美托拉宗、布美他尼、吲达帕胺、阿米洛利和托拉塞米,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

17.如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20mg至约200mg的剂量施用。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25mg至约100mg的剂量施用。

19.如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述螺内酯或其药学上可接受的盐以约10mg至约100mg的剂量施用。

20.如权利要求19所述的方法,其中所述螺内酯或其药学上可接受的盐以约20mg至约80mg的剂量施用。

21.如权利要求10-20中任一项所述的方法,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约15mg的剂量施用。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的剂量施用。

23.如权利要求10-20中任一项所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5mg至约10mg的剂量施用。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约5mg的剂量施用。

25.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述NRI和盐皮质激素拮抗剂以单一组合物施用。

26.如权利要求10-25中任一项所述的方法,其中所述NRI、MRA和盐皮质激素拮抗剂以单一组合物施用。

27.如权利要求25或26所述的方法,其中所述单一组合物呈口服施用形式。

28.如权利要求27所述的方法,其中所述口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。

29.如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

31.如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。

32.如权利要求31所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。

33.如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中所述受试者处于非完全意识状态,诸如睡眠。

34.如权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述受试者具有高血压。

35.一种药物组合物,其包含在药学上可接受的载体中的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂。

36.如权利要求35所述的组合物,其中所述NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。

37.如权利要求36所述的组合物,其中所述NSRI选自由阿米达林、阿托莫西汀、CP-39,332、代来达林、依迪西汀、艾瑞波西汀、氯他拉敏、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普兰、他舒普兰、坦达明和维洛沙嗪,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

38.如权利要求35所述的组合物,其中所述NRI是去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂

(NNRI),其选自由阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、环拉嗪多、地昔帕明、去甲文拉法辛、右哌甲酯、二乙胺苯酮、多塞平、度洛西汀、丙米嗪、左旋米那普仑、马尼法辛、马普替林、哌醋甲酯、米那普仑、奈法唑酮、去甲替林、苯甲曲秦、芬美曲秦、普罗替林、拉达法辛、他喷他多、替尼洛嗪和文拉法辛,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

39.如权利要求35所述的组合物,其中所述NRI选自由阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和瑞波西汀或其药学上可接受的盐组成的组。

40.如权利要求39所述的组合物,其中所述NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。

41.如权利要求35-40中任一项所述的组合物,其中所述盐皮质激素拮抗剂选自由螺内酯、依普利酮、坎利酮、非奈利酮、美克西酮、坎利诺酸、屈螺酮、丙烯酮、阿帕利酮和艾沙瑞酮,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

42.如权利要求41所述的组合物,其中所述盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐。

43.如权利要求42所述的组合物,其中所述盐皮质激素拮抗剂是螺内酯。

44.如权利要求35-43中任一项的组合物,其进一步包含(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。

45.如权利要求44所述的组合物,其中所述MRA选自由阿托品、丙胺太林、氨甲酰甲胆碱、索非那新、达非那新、托特罗定、非索罗定、曲司氯铵和奥昔布宁,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

46.如任何权利要求44所述的组合物,其中所述MRA选自由辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、环戊立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、乙丙嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙酰胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

47.如权利要求45所述的组合物,其中所述MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

48.如权利要求47所述的组合物,其中所述MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

49.如权利要求35-48中任一项所述的组合物,其进一步包含作为利尿剂的另外的活性剂。

50.如权利要求49所述的组合物,其中所述利尿剂选自由氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、甲氯噻嗪、多噻嗪、氨苯蝶啶、呋塞米、依他尿酸、美托拉宗、布美他尼、吲达帕胺、阿米洛利和托拉塞米,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

51.如权利要求35-50中任一项所述的组合物,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20mg至约200mg的量存在。

52.如权利要求51所述的组合物,其中所述阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25mg至约100mg的量存在。

53.如权利要求35-52中任一项所述的组合物,其中所述螺内酯或其药学上可接受的盐以约10mg至约100mg的量存在。

54.如权利要求53所述的组合物,其中所述螺内酯或其药学上可接受的盐以约20mg至约80mg的量存在。

55.如权利要求44-54中任一项所述的组合物,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的

盐以约1mg至约15mg的量存在。

56.如权利要求55所述的组合物,其中所述奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的量存在。

57.如权利要求44-54中任一项所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5mg至约10mg的量存在。

58.如权利要求57所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约5mg的量存在。

59.如权利要求35-58中任一项所述的组合物,其中所述NRI和盐皮质激素拮抗剂被配制在单一组合物中。

60.如权利要求44-59中任一项所述的组合物,其中所述NRI、MRA和盐皮质激素拮抗剂被配制在单一组合物中。

61.如权利要求59或60所述的组合物,其中所述单一组合物呈口服施用形式。

62.如权利要求61所述的组合物,其中所述口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。

63.如权利要求35-62中任一项所述的组合物,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

64.如权利要求63所述使用的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。

65.如权利要求64所述使用的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

66.如权利要求63所述使用的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。

67.如权利要求66所述使用的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。

68.如权利要求63-67中任一项所述使用的组合物,其中所述受试者处于非完全意识状态,诸如睡眠。

69.如权利要求63-68中任一项所述使用的组合物,其中所述受试者具有高血压。

70.一种试剂盒,其包括(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。

71.如权利要求70所述的试剂盒,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

72.一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂,和任选的毒蕈碱受体拮抗剂(MRA),其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

73.(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)的治疗组合,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年3月24日提交的美国临时申请63/165,342的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了包含(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)的药物组合物,以及治疗睡眠呼吸暂停的方法。

背景技术

[0004] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种由睡眠期间咽部气道塌陷引起的常见病症。OSA可能会造成严重的健康后果。

发明内容

[0005] 本发明的一方面提供了治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用有效量的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂。

[0006] 本发明这一方面的实施方案可以包括以下任选特征中的一个或多个特征。在一些实施方案中,NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。在一些实施方案中,NSRI选自由阿米达林(amedalin)、阿托莫西汀(atomoxetine)、CP-39,332、代来达林(daledalin)、依迪西汀(edivoxetine)、艾瑞波西汀(esreboxetine)、氯他拉敏(lortalamine)、尼索西汀(nisoxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、他洛普兰(talopram)、他舒普兰(talsupram)、坦达明(tandamine)和维洛沙嗪(viloxazine),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI是去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI),其选自由阿米替林(amitriptiline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、环拉嗪多(ciclazindol)、地昔帕明(desipramine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、右哌甲酯(dexmethilphenidate)、二乙胺苯酮(diethylpropion)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、丙米嗪(imipramine)、左旋米那普仑(levomilnacipran)、马尼法辛(manifaxine)、马普替林(maprotiline)、哌醋甲酯(methylphenidate)、米那普仑(milnacipran)、奈法唑酮(nefazodone)、去甲替林(nortriptyline)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬美曲秦(phenmetrazine)、普罗替林(protryptyline)、拉达法辛(radafaxine)、他喷他多(tapentadol)、替尼洛嗪(teniloxazine)和文拉法辛(venlafaxine),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI选自由阿托莫西汀(atomoxetine)或其药学上可接受的盐和瑞波西汀(reboxetine)或其药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂选自由螺内酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone)、非奈利酮(finerenone)、美克西酮(mexrenone)、坎利诺酸(canrenoic

acid)、屈螺酮(drospirenone)、丙烯酮(prorenone)、阿帕利酮(apararenone)和艾沙瑞酮(esaxerenone),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯。在一些实施方案中,该方法进一步包括向受试者施用(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在一些实施方案中,MRA选自由阿托品(atropine)、丙胺太林(propantheline)、氨甲酰甲胆碱(bethanechol)、索非那新(solifenacin)、达非那新(darifenacin)、托特罗定(tolterodine)、非索罗定(fesoterodine)、曲司氯铵(trospium)和奥昔布宁(oxybutynin),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,MRA选自由辛托品(anisotropine)、苄托品(benztropine)、比哌立登(biperiden)、可立啶(clidinium)、环戊立明(cycrimine)、双环胺(dicyclomine)、二苯马尼(diphemanil)、地芬尼多(diphenidol)、乙丙嗪(ethopropazine)、格隆溴铵(glycopyrrolate)、己环铵(hexocyclium)、异丙酰胺(isopropamide)、美喷酯(mepenzolate)、美噻吨(methixene)、甲基东莨菪碱(methscopolamine)、羟苄利明(oxyphencyclimine)、奥芬铵(oxyphenonium)、普环啶(procyclidine)、东莨菪碱(scopolamine)、曲地碘铵(tridihexethyl)和苯海索(trihexyphenidyl),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20mg至约200mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25mg至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐以约10mg至约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐以约20mg至约80mg的剂量施用。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约15mg的剂量施用。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5mg至约10mg的剂量施用。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约5mg的剂量施用。在一些实施方案中,NRI和盐皮质激素拮抗剂以单一组合物施用。在一些实施方案中,NRI、MRA和盐皮质激素拮抗剂以单一组合物施用。在一些实施方案中,该单一组合物呈口服施用形式。在一些实施方案中,该口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。在一些实施方案中,受试者处于非完全意识状态。在一些实施方案中,非完全意识状态是睡眠。在一些实施方案中,受试者具有高血压。

[0007] 本发明的另一个方面提供了药物组合物,其包含在药学上可接受的载体中的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂。

[0008] 本发明这一方面的实施方案可以包括以下任选特征中的一个或多个特征。在一些实施方案中,NRI是去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。在一些实施方案中,NSRI选自由阿米达林(amedalin)、阿托莫西汀(atomoxetine)、CP-39,332、代来达林(daledalin)、依迪西汀(edivoxetine)、艾瑞波西汀(esreboxetine)、氯他拉敏(lortalamine)、尼索西汀(nisoxetine)、瑞波西汀(reboxetine)、他洛普兰(talopram)、他舒普兰(talsupram)、坦达

明(tandamine)和维洛沙嗪(viloxazine),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI是去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI),其选自由阿米替林(amitriptiline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、环拉嗪多(ciclazindol)、地昔帕明(desipramine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、右哌甲酯(dexmethilphenidate)、二乙胺苯酮(diethylpropion)、多塞平(doxepin)、度洛西汀(duloxetine)、丙米嗪(imipramine)、左旋米那普仑(levomilnacipran)、马尼法辛(manifaxine)、马普替林(maprotiline)、哌醋甲酯(methylphenidate)、米那普仑(milnacipran)、奈法唑酮(nefazodone)、去甲替林(nortriptyline)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬美曲秦(phenmetrazine)、普罗替林(protryptyline)、拉达法辛(radafaxine)、他喷他多(tapentadol)、替尼洛嗪(teniloxazine)和文拉法辛(venlafaxine),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI选自由阿托莫西汀(atomoxetine)或其药学上可接受的盐和瑞波西汀(reboxetine)或其药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂选自由螺内酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone)、非奈利酮(finerenone)、美克西酮(mexrenone)、坎利诺酸(canrenoic acid)、屈螺酮(drospirenone)、丙烯酮(prorenone)、阿帕利酮(apararenone)和艾沙瑞酮(esaxerenone),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯。在一些实施方案中,组合物进一步包含(iii)毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在一些实施方案中,MRA选自由阿托品(atropine)、丙胺太林(propantheline)、氨甲酰甲胆碱(bethanechol)、索非那新(solifenacin)、达非那新(darifenacin)、托特罗定(tolterodine)、非索罗定(fesoterodine)、曲司氯铵(trospium)和奥昔布宁(oxybutynin),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,MRA选自由辛托品(anisotropine)、苄托品(benztropine)、比哌立登(biperiden)、可立啶(clidinium)、环戊立明(cycrimine)、双环胺(dicyclomine)、二苯马尼(diphemanil)、地芬尼多(diphenidol)、乙丙嗪(ethopropazine)、格隆溴铵(glycopyrrolate)、己环铵(hexocyclium)、异丙酰胺(isopropamide)、美喷酯(mepenzolate)、美噻吨(methixene)、甲基东莨菪碱(methscopolamine)、羟苄利明(oxyphencyclimine)、奥芬铵(oxyphenonium)、普环啶(procyclidine)、东莨菪碱(scopolamine)、曲地碘铵(tridihexethyl)和苯海索(trihexyphenidyl),或它们的药学上可接受的盐组成的组。在一些实施方案中,MRA是奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,MRA是(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约20mg至约200mg的量存在。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐以约25mg至约100mg的量存在。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐以约10mg至约100mg的量存在。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐以约20mg至约80mg的量存在。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约15mg的量存在。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约2mg至约10mg的量存在。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约0.5mg至约10mg的量存在。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐以约1mg至约5mg的量存在。在一些实施方案中,NRI和盐皮质激素拮抗剂被配制

在单一组合物中。在一些实施方案中,NRI、MRA和盐皮质激素拮抗剂被配制在单一组合物中。在一些实施方案中,该单一组合物呈口服施用形式。在一些实施方案中,该口服施用形式是糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊或贴剂。在一些实施方案中,该组合物用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是睡眠呼吸暂停。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是打鼾。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的疾患是单纯打鼾。在一些实施方案中,受试者处于非完全意识状态。在一些实施方案中,非完全意识状态是睡眠。在一些实施方案中,受试者具有高血压。

[0009] 本发明的另一个方面提供了试剂盒,其包括(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂。在一些实施方案中,该试剂盒用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

[0010] 本发明的另一个方面提供了去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂,和任选的毒蕈碱受体拮抗剂,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

[0011] 本发明的另一个方面提供了(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂的治疗组合,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。

[0012] 除非另有限定,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与本发明领域内的普通技术人员对于该发明所属的通常理解的意义相同的意义。本文描述了用于本发明的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。该材料、方法和实例仅是说明性的而不是旨在限制。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献均以全文引用的方式并入本文中。如有冲突,以本说明书(包括定义)为准。

[0013] 本发明的其它特征和优势将根据以下详细描述和附图以及根据权利要求而显而易知。

[0014] 附图简述

[0015] 以下附图是通过实例的方式提供的,并不旨在限制所要求保护的本发明的范围。

[0016] 图1是阻塞性呼吸暂停的图示。顶部通道示出睡眠的脑电图(EEG)图案。下一个通道代表气流。接下来的三个通道示出由胸腔和腹部的运动以及食道压力的变化所引起的呼吸机的努力,所有这些都反映了针对闭塞的上呼吸道的呼吸努力。最后一个通道指示氧合血红蛋白饱和度。

[0017] 图2是示出实施例1的研究设计的图。

具体实施方式

[0018] 在人类中,咽部气道区域没有骨骼或软骨支撑,并且由肌肉保持打开。当这些肌肉在睡眠期间放松时,咽部会塌陷,从而导致气流停止。如图1所示,通气努力继续并增加以试图克服阻塞,表现为食管压力变化的增加。胸腔和腹部的运动方向相反,这是因为横膈膜对着阻塞的气道收缩,从而迫使腹壁向外扩张并且胸壁向内塌陷。

[0019] 增加呼吸的努力会导致从睡眠中觉醒,这可以在EEG上看到(图1),并且导致气道打开和正常呼吸的恢复。呼吸暂停期间缺乏气流也会导致缺氧,表现为氧合血红蛋白饱和度下降(图1)。严重程度通常使用呼吸暂停-呼吸不足指数(AHI)来衡量,该指数是每小时睡

眠中发生的呼吸暂停(呼吸停止至少十秒)和呼吸不足(气流和氧饱和度降低)的平均次数的总和(Ruehland等人,The new AASM criteria for scoring hypopneas:Impact on the apnea hypopnea index.SLEEP 2009;32(2):150-157)。

[0020] 图1是阻塞性呼吸暂停的图示。顶部通道示出睡眠的脑电图(EEG)图案。下一个通道代表气流。接下来的三个通道示出由胸腔和腹部的运动以及食道压力的变化所引起的通气的努力,所有这些都反映了针对闭塞的上呼吸道的呼吸努力。最后一个通道指示氧合血红蛋白饱和度。

[0021] 当使用严格的OSA定义(AHI>15个事件/小时或者AHI>5个事件/小时伴白天嗜睡)时,估计的患病率在男性中约为15%,并且在女性中约为5%。据估计,美国有3000万人患有OSA,其中约600万人已被诊断。由于老龄化和肥胖率的增加,美国OSA的患病率似乎正在增加。OSA与包括以下的主要合并症和经济损失相关:高血压、糖尿病、心血管疾病、机动车事故、工作场所事故和疲劳/生产力下降。(Young等人,WMJ 2009;108:246;Peppard等人,Am J Epidemiol 2013;177:1006。)

[0022] 目前主要的治疗方法是持续气道正压通气(CPAP)。CPAP几乎在所有患者中都有效,并且大约85%被诊断患者被开具了CPAP处方,但依从性较低。患者发现CPAP不舒服并且常常难以忍受;至少30%(高达80%)的患者通常不依从治疗,并且因此未接受治疗(Weaver,Proc Am Thorac Soc.2008Feb 15;5(2):173-178)。其他成功率参差不齐的治疗方式包括口腔装置(oral appliance)(10%)和手术(5%),但这两种治疗方式都不太可能对普通人群有效。

[0023] 对激活睡眠中人类咽肌的药物的研究一直令人沮丧;诸如血清素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药和镇静剂的剂都已在人体中被测试,并且被证明对降低OSA严重程度无效。参见,例如Proia和Hudgel,Chest.1991年8月,100(2):416-21;Brownell等人,N Engl J Med 1982,307:1037-1042;Sangal等人,Sleep Med.2008年7月,9(5):506-10.电子版2007年9月27日;Marshall等人,2008年6月出版,31(6):824-31;Eckert等人,Clin Sci(Lond).2011年6月,120(12),505-14;Taranto-Montemurro等人,Sleep.2017年2月1日,40(2)。

[0024] 在最近的一项研究中,睡前施用阿托莫西汀和奥昔布宁(称为“ato-oxy”)的组合已被证明可以减少各种严重程度的患者的OSA。在一组未经选择的OSA患者中,持续一晚施用的ato-oxy组合减少了阻塞性事件的数目,改善了夜间的氧减饱和度,并增强了颏舌肌的活动。概念验证试验中收集的数据表明,使用全身施用的具有特定神经递质特征的药物可以改善或消除OSA。参见Taranto-Montemurro,Luigi等人,“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,第199卷,10(2019):1267-1276。

[0025] 仍然需要进一步的疗法来治疗与咽部气道塌陷相关的疾患,诸如睡眠呼吸暂停。

[0026] 治疗方法

[0027] 本文描述的方法包括用于治疗与睡眠期间咽部气道肌肉塌陷相关的病症的方法。在一些实施方案中,该病症是睡眠呼吸暂停(例如,阻塞性睡眠呼吸暂停症(OSA))或打鼾(例如,单纯打鼾)。一般而言,该方法包括向需要或已经被确定需要治疗的受试者施用治疗有效量的去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂,和任选的如本领域已知

和/或本文所述的毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)。在某些实施方案中,该方法包括向需要或已经被确定需要治疗的受试者施用施用治疗有效量的阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和螺内酯或其药学上可接受的盐,和任选的奥昔布宁(例如,(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐。

[0028] 如本上下文中所使用的,"治疗"是指改善与咽部气道塌陷相关的病症的至少一种症状。通常,睡眠期间咽部气道塌陷会导致打鼾和/或呼吸中断(呼吸暂停或呼吸不足)、睡眠觉醒和氧合减少(血氧不足);因此,治疗可以减少打鼾、呼吸暂停/呼吸不足、睡眠片段化和血氧不足。施用治疗有效量的本文所述的化合物用于治疗患有OSA的受试者可以导致AHI降低。OSA疾病和症状的测量可以例如通过多导睡眠描记术(PSG)来进行。

[0029] 一般而言,化合物的"有效量"是指足以引发所需生物反应,例如,足以治疗与咽部气道塌陷相关的疾患,例如,足以治疗睡眠呼吸暂停或打鼾的量。如本领域普通技术人员所理解,本发明化合物的有效量可根据诸如所需的生物学终点,化合物的药代动力学,所治疗的疾病,施用模式以及受试者的年龄、体重、健康和状况的因素而变化。有效量涵盖治疗治疗和预防性治疗。

[0030] 有效量可以以一次或多次施用、施加或剂量施用。该组合物可以每天施用一次或多次至每周施用一次或多次;包括每隔一天施用一次。在一些实施方案中,每天施用该组合物。在一些实施方案中,每天在睡眠时间之前,例如,在即将睡眠时间之前或在睡眠时间之前15-60分钟施用该组合物。技术人员将理解,某些因素可能会影响有效治疗受试者所需的剂量和时间安排,包括但不限于疾病或病症的严重程度、先前的治疗、受试者的总体健康状况和/或年龄,以及存在的其他疾病。此外,用治疗有效量的本文所述的治疗化合物对受试者进行的治疗可以包括单次治疗或一系列治疗。

[0031] 如本文所用且除非另外规定,否则化合物的"治疗有效量"为足以在治疗疾病、病症或疾患方面提供治疗益处,或者足以延迟或最小化与疾病、病症或疾患相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指在治疗疾病、病症或疾患方面提供治疗益处的单独或与其他疗法组合的治疗剂的量。术语"治疗有效量"可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或疾患的症状或原因,或者增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0032] 如本文所使用的,术语"受试者"和"患者"可互换使用。术语"受试者"和"患者"是指动物(例如,鸟,诸如鸡、鹌鹑或火鸡,或哺乳动物),具体地是"哺乳动物",包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物(例如,猴、黑猩猩和人),更具体地是人。在一个实施方案中,受试者是非人类动物,诸如农场动物(例如,马、牛、猪或羊),或宠物(例如,狗、猫、豚鼠或兔)。在一个优选的实施方案中,受试者是人。

[0033] 如本文所使用,"药学上可接受的"意指被或者可被联邦或州政府监管机构或美国以外国家的相应机构批准,或者在美国药典或其他公认药典中列出用于动物,更尤其是用于人类。

[0034] 如本文所用,术语"单位剂型"被定义为指化合物被施用于受试者的形式。具体地,单位剂型可以是例如丸剂、胶囊或片剂。在一些实施方案中,单位剂型是胶囊。

[0035] 如本文所用,"固体剂型"意指呈固体形式的药物剂量,例如片剂、胶囊、颗粒剂、粉末、小袋、可重构粉末、干粉吸入剂和咀嚼片。

[0036] 对于本文公开的化合物,单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体、顺

式/反式构象异构体和旋转异构体,以及它们的外消旋和非外消旋混合物在本发明的范围内。除非另有说明,否则本文公开的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。

[0037] 阿托莫西汀是化学名称为(-)-N-甲基-3-苯基-3-(邻甲苯氧基)-丙胺的药物物质及其药用盐的通用名称。如由X射线衍射所确定,阿托莫西汀为R(-)异构体。在一些实施方案中,阿托莫西汀可以是盐酸阿托莫西汀。

[0038] 螺内酯是化学名称为7α-乙酰硫代-17α-羟基-3-氧孕-4-烯-21-羧酸γ-内酯或硫代乙酸S-[(7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-10,13-二甲基-3,5'-二氧螺[2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-十氢-1H-环戊[a]菲-17,2'-氧戊环]-7-基]酯的药物物质及其药用盐的通用名称。

[0039] 奥昔布宁是化学名称为苯基环己基乙醇酸4-二乙氨基-2-丁炔基酯或2-环己基-2-羟基-2-苯基乙酸4-(二乙氨基)丁-2-炔基酯的药物物质及其药学上可接受的盐的通用名称。在各种实施方案中,奥昔布宁可以是R-和S-对映体的外消旋混合物,或分离的对映体,例如R-对映体。在各种实施方案中,奥昔布宁可以是奥昔布宁氯化物或(R)-奥昔布宁氯化物。

[0040] 在一些实施方案中,该方法包括施用约20mg至约200mg剂量的阿托莫西汀或其药学上可接受的盐(或等效剂量的另一种NRI)。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约25mg至约100mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约40mg至约80mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约20mg至约50mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约50mg至约100mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约40mg。在一些实施方案中,阿托莫西汀或其药学上可接受的盐的剂量为约80mg。

[0041] 在一些实施方案中,所述方法包括施用约10mg至约200mg剂量的螺内酯或其药学上可接受的盐(或等效剂量的另一种盐皮质激素拮抗剂)。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约15mg至约100mg。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约20mg至约80mg。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约20mg至约40mg。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约40mg至约80mg。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约25mg。在一些实施方案中,螺内酯或其药学上可接受的盐的剂量为约50mg。

[0042] 在包括施用奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐(或另一种MRA)的方法中,奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量可以为约1mg至约25mg(或其等效剂量的另一种MRA),或在一些实施方案中,约2mg至约15mg。在一些实施方案中,奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约2.5mg至约10mg,例如5mg。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约5mg,例如2.5mg。在一些实施方案中,奥昔布宁或(R)-奥昔布宁或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约10mg。

[0043] 在一些实施方案中,该方法包括施用40mg盐酸阿托莫西汀和25mg螺内酯。在一些实施方案中,该方法包括施用40mg盐酸阿托莫西汀和50mg螺内酯。在一些实施方案中,该方法包括施用80mg盐酸阿托莫西汀和25mg螺内酯。在一些实施方案中,该方法包括施用80mg盐酸阿托莫西汀和50mg螺内酯。

[0044] 在一些实施方案中,该方法进一步包括施用(iv)作为利尿剂的另外的活性剂。(iv)利尿剂可以与或不与MRA一起使用。在一些实施方案中,利尿剂选自由氯噻嗪

(chlorothiazide)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、甲氯噻嗪(methychlothiazide)、多噻嗪(polythiazide)、氨苯蝶啶(triamterene)、呋塞米(furosemide)、依他尿酸(ethacrynic acid)、美托拉宗(metolazone)、布美他尼(bumetanide)、吲达帕胺(indapamide)、阿米洛利(amiloride)和托拉塞米(torsemide),或它们的药学上可接受的盐组成的组。

[0045] 在一些实施方案中,受试者具有高血压。在一些实施方案中,受试者处于流体滞留状态。例如,流体滞留状态可能是由于高血压、心力衰竭或终末期肾病引起的。

[0046] 药物组合物

[0047] 本文还提供了药物组合物,其包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂,和任选的毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)作为活性成分。该活性成分可以在单一组合物中或在单独的组合物中。在某些实施方案中,药物组合物包含阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和螺内酯或其药学上可接受的盐,和任选的奥昔布宁(例如,(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0048] 示例性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)包括选择性NRI,例如阿米达林(UK-3540-1)、阿托莫西汀(Strattera)、CP-39,332、代来达林(UK-3557-15)、依迪西汀(LY-2216684)、艾瑞波西汀、氯他拉敏(LM-1404)、尼索西汀(LY-94,939)、瑞波西汀(Edronax、Vestra)、他洛普兰(Lu 3-010)、他舒普兰(Lu 5-005)、坦达明(AY-23,946)、维洛沙嗪(Vivalan);和非选择性NRI,例如阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、环拉嗪多、地昔帕明、去甲文拉法辛、右哌甲酯、二乙胺苯酮、多塞平、度洛西汀、丙米嗪(imipramine)、左旋米那普仑(levomilnacipran)、马尼法辛(GW-320,659)、马普替林、哌醋甲酯、米那普仑、奈法唑酮、去甲替林、苯甲曲秦、芬美曲秦、普罗替林、拉达法辛(GW-353,162)、他喷他多(Nucynta)、替尼洛嗪(Lucelan、Metatone)和文拉法辛;以及它们的药学上可接受的盐。

[0049] 在一些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐。

[0050] 示例性的盐皮质激素拮抗剂包括螺内酯、依普利酮、坎利酮、非奈利酮、美克西酮、坎利诺酸、屈螺酮、丙烯酮、阿帕利酮和艾沙瑞酮,以及它们的药学上可接受的盐。

[0051] 在一些实施方案中,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐。

[0052] 示例性毒蕈碱受体拮抗剂(MRA)包括对M2受体具有活性的阿托品、丙胺太林、氨甲酰甲胆碱、索利那新、达非那新、托特罗定、非索罗定、曲司氯胺和奥昔布宁,以及它们的药学上可接受的盐。其它示例性抗毒蕈碱剂包括辛托品、苄托品、比哌立登、可立啶、环戊立明、双环胺、二苯马尼、地芬尼多、乙丙嗪、格隆溴铵、己环铵、异丙酰胺、美喷酯、美噻吨、甲基东莨菪碱、羟苄利明、奥芬铵、普环啶、东莨菪碱、曲地碘铵和苯海索,以及它们的药学上可接受的盐。

[0053] 在一些实施方案中,毒蕈碱受体拮抗剂是奥昔布宁或(R)-奥昔布宁,或它们的药学上可接受的盐。如本文所用,(R)-奥昔布宁是指基本上不含奥昔布宁的其他立体异构体的(R)-奥昔布宁立体异构体。在一些实施方案中,毒蕈碱受体拮抗剂是非索罗定。

[0054] 在一些实施方案中,药物组合物进一步包含(iv)作为利尿剂的另外的活性剂。包含(iv)利尿剂的组合物可以具有或不具有MRA。在一些实施方案中,利尿剂选自由氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、甲氯噻嗪、多噻嗪、氨苯蝶啶、呋塞米、依他尿酸、美托拉宗、布美他尼、吲达帕胺、阿米洛利和托拉塞米,或它们的药学上可接受的盐组成的组。

[0055] 药物组合物通常包含药学上可接受的载体。如本文所用,短语“药学上可接受的载体”包括可与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、稀释剂、填料、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。

[0056] 用于本发明的活性成分可以作为药学上可接受的盐提供。例如,在一些实施方案中,奥昔布宁是奥昔布宁氯化物。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁是(R)-奥昔布宁氯化物。在一些实施方案中,阿托莫西汀是盐酸阿托莫西汀。

[0057] 药物组合物通常被配制为与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括全身口服或透皮施用。

[0058] 配制合适的药物组合物的方法是本领域已知的,参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005;以及Drugs and the Pharmaceutical Sciences系列丛书:Series of Textbooks and Monographs(Dekker,NY)。例如,口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。为了口服治疗施用的目的,活性化合物可以与赋形剂混合并且以丸剂、片剂、锭剂或胶囊(例如明胶胶囊)的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体来制备。在一些实施方案中,根据本发明的组合物可以是单位剂型。在一些实施方案中,根据本发明的组合物可以是固体剂型,例如片剂或胶囊。

[0059] 药学相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分被包含在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,诸如胶态二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味剂。

[0060] 如本文所述的化合物的全身施用还可以通过透皮方式,例如使用待施加于皮肤的贴剂、凝胶或洗剂来进行。对于透皮施用,制剂中可以使用适合于渗透表皮屏障的穿透剂。此类穿透剂是本领域公知的。例如,对于透皮施用,活性化合物可以被配制成本领域公知的膏剂、药膏(salve)、凝胶或霜剂。凝胶和/或洗剂可以单独的小袋提供,或者经由每天施加的计量剂量的泵来提供;参见例如Cohn等人,Ther Adv Urol.2016年4月;8(2):83-90。

[0061] 在一个实施方案中,治疗化合物被制备为具有将保护治疗化合物免于从体内快速消除的载体,诸如包括植入物和微胶囊递送系统在内的控释制剂。可以使用生物可降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酯、聚乳酸和聚乳酸。此类制剂可以使用标准技术来制备,或者从商业上,例如从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc.获得。脂质体悬浮液也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法,例如,如美国专利号4,522,811中所描述来制备。

[0062] 该药物组合物可以与针对在本文描述的方法中的施用或使用的说明书一起包含在容器、包袋或分配器中。

[0063] 在一些实施方案中,该药物组合物用于治疗与咽部气道塌陷相关的疾患。在一些实施例中,该疾患是睡眠呼吸暂停(例如,OSA)或打鼾(例如,单纯打鼾)。在某些实施方案中,本文提供了药物组合物,其包含阿托莫西汀或其药学上可接受的盐和螺内酯或其药学上可接受的盐,和任选的奥昔布宁(例如,(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐,该组合物用于治疗呼吸暂停(例如OSA)或打鼾(例如单纯打鼾)。

[0064] 试剂盒和组合

[0065] 本文还提供了试剂盒,其包括(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂。例如,该试剂盒可包括单独的药物组合物,其中每种组合物具有单一活性成分。该试剂盒可用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。根据本文提供的详细描述,试剂盒的各种实施方案将是显而易见的。在一些实施方案中,试剂盒进一步包括作为利尿剂的另外的活性剂(例如,氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、甲氯噻嗪、多噻嗪、氨苯蝶啶、呋塞米、依他尿酸、美托拉宗、布美他尼、吲达帕胺、阿米洛利或托拉塞米,或它们的药学上可接受的盐)。

[0066] 本文还提供了去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和盐皮质激素拮抗剂,和任选的毒蕈碱受体拮抗剂,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。本文进一步提供了(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)盐皮质激素拮抗剂,和任选的(iii)毒蕈碱受体拮抗剂的组合,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的疾患的受试者。根据本文提供的详细描述,组合和治疗组合的各种实施方案将是显而易见的。在本发明的试剂盒和组合的某些实施方案中,NRI是阿托莫西汀或其药学上可接受的盐,盐皮质激素拮抗剂是螺内酯或其药学上可接受的盐,并且MRA(如果存在的话)是奥昔布宁(例如,(R)-奥昔布宁)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该组合或治疗组合进一步包含作为利尿剂的另外的活性剂(例如,氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮、甲氯噻嗪、多噻嗪、氨苯蝶啶、呋塞米、依他尿酸、美托拉宗、布美他尼、吲达帕胺、阿米洛利或托拉塞米(torsemide),或它们的药学上可接受的盐)。

[0067] 实施例

[0068] 在以下实施例中进一步描述了本发明,这些实施例并不限制权利要求中描述的本发明的范围。

[0069] 实施例1.随机双盲2期多剂量交叉研究,以在具有高血压的OSA患者中评价阿托莫西汀+螺内酯与阿托莫西汀+螺内酯对比阿托莫西汀的功效和安全性。

[0070] 实施例1的研究是在患有中度至重度OSA的患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照的2期交叉研究。该研究旨在评估在阿托莫西汀中添加螺内酯是否可以提高在具有高血压和OSA二者的群体中的功效。将进行筛选访问和多导睡眠图(PSG)检查,以确定每个参与者是否符合研究录入标准。每位参与者将持续10晚以随机顺序接受由以下组成的组合:

[0071] 阿托莫西汀40mg+螺内酯25mg的3天低剂量导入期(run-in period),随后是阿托莫西汀80mg+螺内酯50mg的7天全剂量期。

[0072] 阿托莫西汀40mg+螺内酯匹配安慰剂的3天低剂量导入期,随后是阿托莫西汀80mg+螺内酯匹配安慰剂的7天全剂量期。

[0073] 每个治疗期的治疗第9天(全剂量第6天)将在家中进行WatchPAT测试和24小时血压监测。每个治疗期的治疗第10天(全剂量第7天)将进行住院PSG和WatchPAT。两个治疗期之间至少有3周的洗脱期(washout period)。

[0074] 将使用以下终点。

[0075]

	终点
主要	● 缺氧负荷(HB)变化 4%(参考 AHI 4%评分), 阿托莫西汀 + 螺内酯对比阿托莫西汀

[0076]

次要	● AHI 变化 4% (当与 4% O_2 减饱和度相关时按呼吸不足评分)，阿托莫西汀 + 螺内酯对比阿托莫西汀 ● 氧减饱和指数(ODI)的变化 ● SaO_2 总时间<90%，PSG 夜晚 ● 具有≥50%的减少、AHI、缺氧负担和 ODI 的参与者比例
探索性	● ESS ● 短期 SAQLI ● PGI-S ● PROMIS 睡眠损害 ● PROMIS 睡眠紊乱 ● PROMIS 疲劳 ● AHI3 (当与 3% O_2 减饱和度相关时按呼吸不足评分) ● AHI3a (当与 3% O_2 减饱和度或觉醒相关时按呼吸不足评分) ● OSA 内型终点(V 被动、V 主动、肌肉补偿、环路增益) ● PSG 睡眠和觉醒参数 ● WatchPAT 外周动脉动脉眼压测量信号
安全性终点	● 体格检查、生命体征、临床实验室评估 ● 自发不良事件，包括给药后时期 ● PSG 参数: 心率、ECG、EEG、血氧测量值(oximetry) ● 血压 ● 体重

[0077] 缩写：AHI＝呼吸暂停-呼吸不足指数；ESS＝Epworth嗜睡量表；SAQLI＝睡眠呼吸暂停生活质量指数；PGI-S＝患者整体印象评分；ECG＝心电图；EEG=脑电图；ODI＝氧减饱和度指数；OSA＝阻塞性睡眠呼吸暂停；PSG＝多导睡眠图；SaO_2＝氧饱和度。

[0078] 符合所有录入标准的患者将被随机分组为持续10天以随机顺序接受以下实验治疗，其中9天将在家中进行，最后一天将在PSG夜晚之前在实验室中进行。

[0079] 阿托莫西汀40mg+螺内酯25mg的3天低剂量导入期(run-in period)，随后是阿托莫西汀80mg+螺内酯50mg的7天全剂量期

[0080] 阿托莫西汀40mg+螺内酯匹配安慰剂的3天低剂量导入期，随后是阿托莫西汀80mg+螺内酯匹配安慰剂的7天全剂量期。

[0081] 第一个给药期的研究药物在随机分组后的第2次访视时分发给患者。研究药物由3天导入剂量和7天全剂量的供应组成。WatchPAT和动态血压设备在第2次访视时类似地分发给患者。任何未使用的研究药物和WatchPAT和血压设备均在第3次访视时被退回。在第3次访视时，用于家庭使用的研究药物和设备被类似地分发用于第二次给药期，并且在第4次访视时被类似地退回研究中心。

[0082] 研究治疗的给药将在患者平常的就寝时间每个夜晚(包括在家的夜晚和住院PSG的夜晚二者)进行。在给药第9天，将进行在家WatchPAT和24小时血压监测，研究中心的人员通过视频通话(如果视频不可行，则通过语音)联系患者，以协助并确认设备的正确使用。患者在早上取下WatchPAT，而24小时血压设备一直在使用，直到患者到达诊所进行PSG夜晚(访视3和访视4)。

[0083] 交叉期间每次住院PSG检查的晚上，将施用ESS、PGI-S、SAQLI和PROMIS工具。每次PSG检查的晚上还会测量生命体征，包括三重复制的坐姿血压、脉搏、呼吸频率和体重。每个治疗期将至少间隔3周的洗脱期。

[0084] 图2示出了研究设计的概述。

[0085] 对于研究治疗，参与者在即将计划就寝时间前服用一片阿托莫西汀和螺内酯或螺内酯匹配安慰剂。螺内酯和安慰剂片剂以及阿托莫西汀片剂将被过度封装以用于掩蔽目的。

[0086]

研究治疗名称:	**盐酸阿托莫西汀**	**螺内酯**	**螺内酯匹配安慰剂**
剂量制剂:	胶囊	胶囊	胶囊
剂量水平:	40 mg 和 80 mg	25 mg 和 50 mg	N/A
施用途径:	口服	口服	口服
给药说明:	1 粒胶囊与最多 240 mL 水一起服用	1 粒胶囊与最多 240 mL 水一起服用	1 粒胶囊与最多 240 mL 水一起服用

[0087] 以下活动时间表(SOA)中总结了研究程序和时间安排。

[0088]

活动时间表

程序	筛选		双向交叉期					研究结束评价
	V1	V2	3 天给药期(低导入剂量)	7 天 [1] 给药期(全剂量)，随后进行实验室 PSG V3	洗脱 [2]	3 天给药期(低导入剂量)	7 天 [1] 给药期(全剂量)，随后进行实验室 PSG V4	洗脱 [2]	
试验日(访视窗口)	直至 4 周		直至 10 周						直至洗脱后 1 周
签署知情同意书	X								
人口统计	X								
身体检查	X								
病史	X								
妊娠试验 [3]	X								
临床实验室检查	X			X			X		X
12 导联 ECG	X								
住院 PSG 检查和 WatchPAT4		X		X			X		
随机分组		X							
研究药物和设备分发/退回		X		X		X	X		

[0089]

程序	筛选		双向交叉期					研究结束评价
	V1	V2	3 天给药期(低导入剂量)	7 天 [1] 给药期(全剂量)，随后进行实验室 PSG V3	洗脱 [2]	3 天给药期(低导入剂量)	7 天 [1] 给药期(全剂量)，随后进行实验室 PSG V4	洗脱 [2]	
HS 研究治疗 [5]			X	X		X	X		
在家 WatchPAT 和 24 小时 BP[6]				X			X		
ESS、短 SAQLI、PGI-S、PROMIS 睡眠损害、PROMIS 睡眠紊乱、PROMIS 疲劳 [7]	X			X			X		
生命体征 [8] 和体重	X	X		X			X		X
AE/SAE 监测			X	X	X	X	X	X	X
先前/伴随药物	X	X	X	X	X	X	X	X	X

缩写：AE = 不良事件；BP=血压；ECG=心电图；ESS = Epworth 嗜睡量表；HS = 临睡时；PGI-S = 患者对 OSA 严重程度的总体印象；PSG = 多导睡眠图；SAE = 严重不良事件；SAQLI = 睡眠呼吸暂停生活质量指数；WOCBP = 有生育能力的女性；PROMIS = 患者报告结果测量信息系统。

1 如果需要安排，最多 9 天

[0090]

2 每个洗脱期至少为 21 天

3 仅 WOCBP

4 PSG 和 WatchPAT 在每个住院患者睡眠研究夜晚一起使用

5 即将熄灯前施用研究药物

6 这两种设备均于晚上在实验室 PSG 之前在家中启动；研究中心在使用夜晚的就寝时间通过视频通话(或如果视频不可行，则通过语音)联系患者，以确认正确使用

7 在每个交叉 PSG 晚上的相似时间，即入院后约 1 小时进行施用

8 生命体征包括以下：三重复制的坐姿血压、脉搏、呼吸速率；PSG 夜晚的在进入 PSG 实验室当晚采集的生命体征

[0091] 研究期间将进行以下评估。

[0092] 多导睡眠图:标准夜间PSG记录和数据解释将根据美国睡眠医学会(AASM)评分手

册进行。参与者将配备有标准PSG电极。熄灯时间将根据参与者的习惯时间表确定,并在PSG研究夜晚保持不变。参与者将有8小时的卧床时间。所有PSG研究(包括筛查PSG)将由对治疗分配设盲的现场PSG技术人员评分。评分将根据美国睡眠医学会手册(American Academy of Sleep Medicine manual)评分标准进行。

[0093] WatchPAT:将根据针对OSA成人患者的AASM HSAT临床实践指南(AASM HSAT Clinical Practice Guidelines for Adults with OSA),在家中和实验室对PSG V2、V3和V4进行标准的WatchPAT记录。参与者将配备有标准WatchPAT设备和传感器(手指探针和打鼾/身体位置传感器)。参与者将像往常一样在家睡觉,并且在实验室内也配备了仪器以获得完整的PSG。所有WatchPAT研究都将由对治疗分配设盲的合格的现场技术人员进行评分。评分将根据经过验证的、基于证据的指南进行。WatchPAT是一种利用外周动脉信号(PAT)的睡眠呼吸暂停测试。它经由3个接触点测量多达7个通道(PAT信号、心率、血氧测量值、体动记录值(actigraphy)、身体位置、打鼾和胸部运动)。WatchPAT基于真实睡眠时间和睡眠分期提供AHI、AHIc、RDI和ODI。WatchPAT经过临床验证与PSG的相关性为89％。WatchPAT是Itamar Medical Ltd的注册商标。

[0094] 另外的评估将包括安全性、身体检查、生命体征、心电图、临床安全性实验室评估、不良事件和严重不良事件。

[0095] 其他实施方案

[0096] 应当理解,虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但是前述的描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

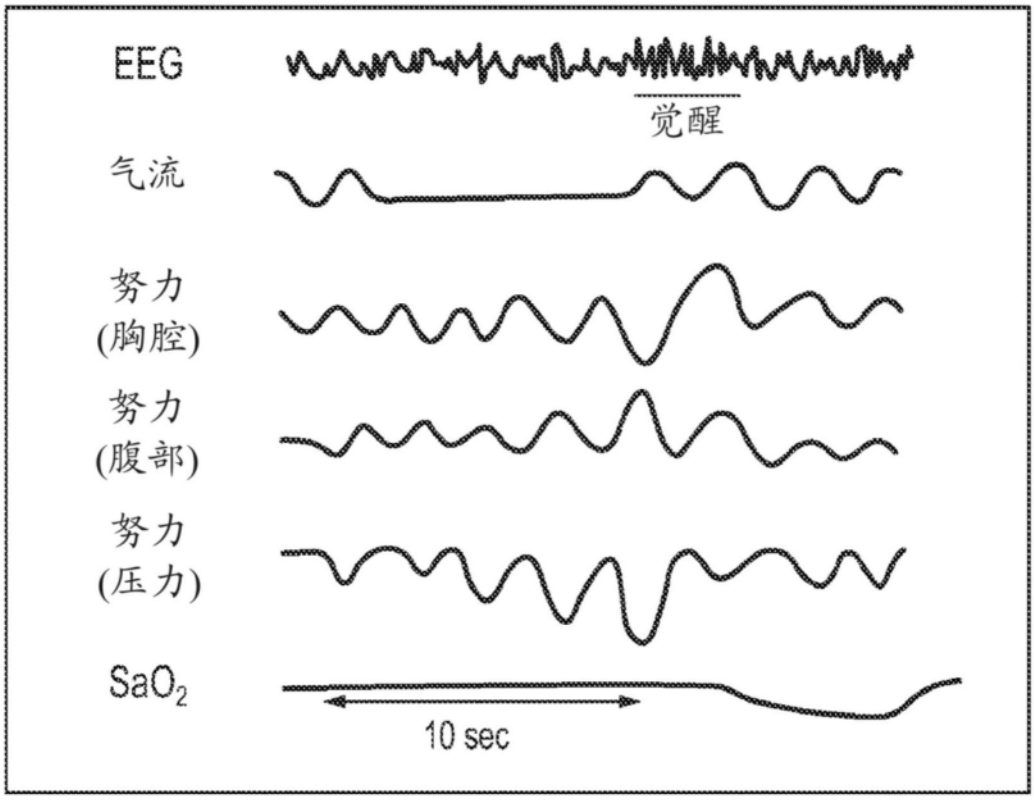
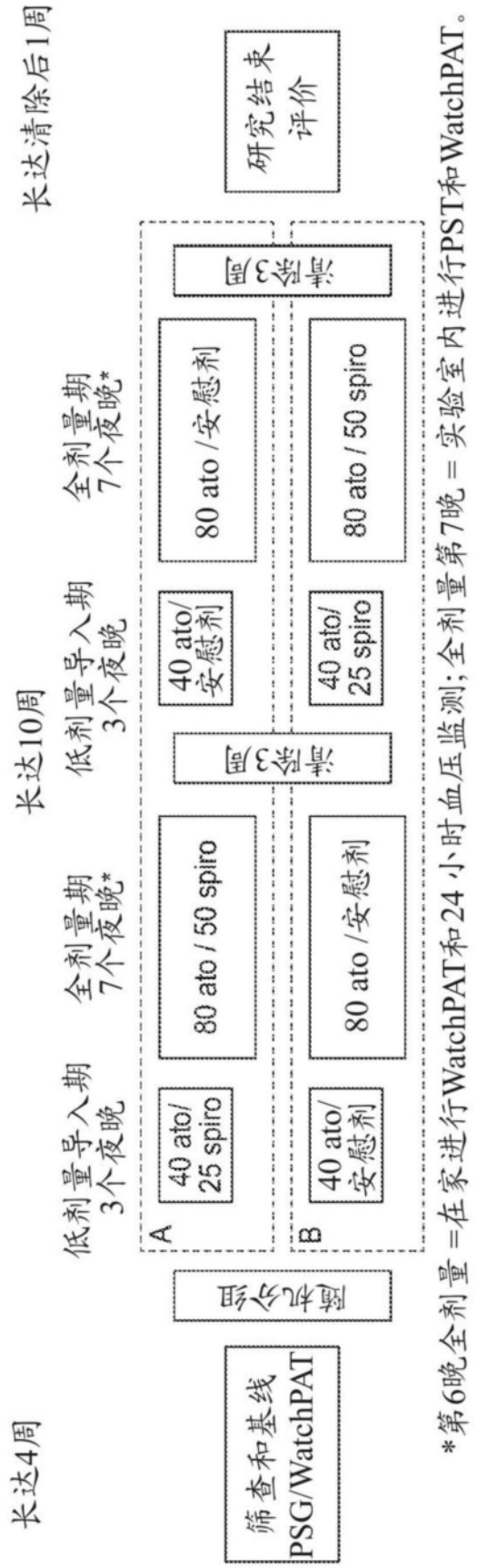


图1



*第6晚全剂量=在家进行WatchPAT和24小时血压监测;全剂量第7晚=实验室内进行PST和WatchPAT。
24小时血压监测结束。
PSG=多导睡眠图，ato=阿托莫西汀，spiro=螺内酯，BP=血压

图2