



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118384147 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202410467832.8

A61K 45/06 (2006.01)

(22) 申请日 2019.01.30

A61K 31/138 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/5375 (2006.01)

62/623,892 2018.01.30 US

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201980010884.X 2019.01.30

(71) 申请人 爱普宁公司(特拉华)

地址 美国

(72) 发明人 L·G·米勒 B·沃尔

W·J·伦斯曼

(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 31/216 (2006.01)

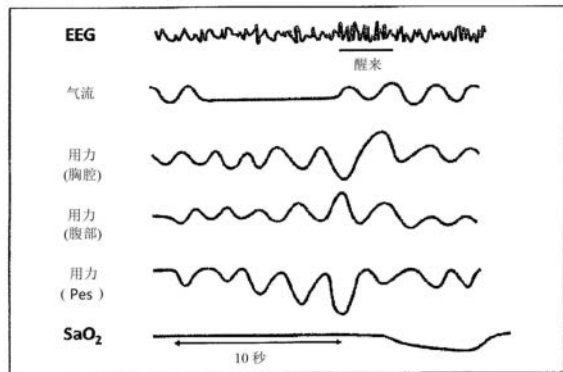
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(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

本发明涉及用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物。总的来说,本发明涉及包括(R)-奥昔布宁和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)的药物组合物,和包括给予(R)-奥昔布宁和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)的治疗睡眠呼吸暂停的方法。在一些实施方案中,NRI为托莫西汀。



1. 一种治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁。

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

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述NSRI选自由氨甲达林、托莫西汀、CP-39,332、达来达林、依地西汀、噁泼西汀、氯他拉明、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明和维洛沙秦组成的组。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述NRI为选自由以下组成的组中的去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI):阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西拉咧啉、地西帕明、去甲文拉法辛、Dexmethylphenidate、安非拉酮、多虑平、度洛西汀、丙咪嗪、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、苯二甲吗啉、普罗替林、雷达法辛、他喷他多、替尼沙秦和文拉法辛。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述NRI选自由托莫西汀和瑞波西汀组成的组。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述NRI为托莫西汀。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述托莫西汀以约20至约100mg的剂量给药。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述托莫西汀以约25至约75mg的剂量给药。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁处于速释制剂中。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁以约2至约15mg的剂量给药。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁处于速释制剂中并且以约2.5至约10mg的剂量给药。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中并且以约5至约15mg的剂量给药。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的病况为睡眠呼吸暂停或单纯鼾症。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述与咽部气道塌陷相关的病况为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

16. 根据权利要求1-15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。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述非完全意识状态为睡眠。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述NRI和(R)-奥昔布宁以单一组合物给药。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述单一组合物为口服给药形式。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述口服给药形式为糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊剂或贴剂。

21. 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)基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述NRI为去甲肾上腺素选择性再摄取抑制剂(NSRI)。

23. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述NSRI选自由氨甲达林、托莫西汀、CP-39,332、达来达林、依地西汀、噁泼西汀、氯他拉明、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明和维洛沙秦组成的组。

24. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述NRI为选自由以下组成的组中的去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI):阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西拉唑啉、地西帕明、去甲文拉法辛、Dexmethilphenidate、安非拉酮、多虑平、度洛西汀、丙咪嗪、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、苯二甲吗啉、普罗替林、雷达法辛、他喷他多、替尼沙秦和文拉法辛。

25. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述NRI选自由托莫西汀和瑞波西汀组成的组。

26. 根据权利要求25所述的组合物,其中所述NRI为托莫西汀。

27. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述托莫西汀以约20至约100mg的量存在。

28. 根据权利要求27所述的组合物,其中所述托莫西汀以约25至约75mg的量存在。

29. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁处于速释制剂中。

30. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中。

31. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁以约2至约15mg的量存在。

32. 根据权利要求31所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁处于速释制剂中并且以约2.5至约10mg的量存在。

33. 根据权利要求31所述的组合物,其中所述(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中并且以约5至约15mg的量存在。

34. 根据权利要求21-33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病况的受试者。

35. 用于根据权利要求34所述的用途的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的病况为睡眠呼吸暂停或单纯鼾症。

36. 用于根据权利要求35所述的用途的组合物,其中所述与咽部气道塌陷相关的病况为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。

37. 用于根据权利要求34-36中任一项所述的用途的组合物,其中所述受试者处于非完全意识状态。

38. 用于根据权利要求37所述的用途的组合物,其中所述非完全意识状态为睡眠。

39. 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者。

40. 一种试剂盒,其包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁。

41. 根据权利要求40所述的试剂盒,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者。

用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2019年1月30日、申请号为201980010884.X、发明名称为“用于治疗睡眠呼吸暂停的方法和组合物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求2018年1月30日提交的美国临时申请62/623,892的优先权。该在先申请的公开被认为是本申请的公开的一部分并且以其整体通过参考并入本文。

技术领域

[0004] 本发明提供包括(R)-奥昔布宁和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)的药物组合物、和包括给予(R)-奥昔布宁和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)的治疗睡眠呼吸暂停的方法。

背景技术

[0005] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是在睡眠期间由咽部气道的塌陷引起的常见病症。OSA可以具有严重的健康后果。

发明内容

[0006] 本发明的一个方面提供治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和(ii)基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁。

[0007] 本发明的该方面的实施方案可以包括以下任选的特征中的一种或多种。在一些实施方案中,NRI为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选自自由氨甲达林(Amedalin)、托莫西汀(Atomoxetine)、CP-39,332、达来达林(Daledalin)、依地西汀(Edivoxetine)、噁泼西汀(Esreboxetine)、氯他拉明(Lortalamine)、尼索西汀(Nisoxetine)、瑞波西汀(Reboxetine)、他洛普仑(Talopram)、他舒普仑(Talsupram)、坦达明(Tandamine)和维洛沙秦(Viloxazine)组成的组。在一些实施方案中,NRI为去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI),所述NNRI选自自由阿米替林(Amitriptyline)、阿莫沙平(Amoxapine)、安非他酮(Bupropion)、西拉吡啶(Ciclazindol)、地西帕明(Desipramine)、去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)、Dexmethylphenidate、安非拉酮(Diethylpropion)、多虑平(Doxepin)、度洛西汀(Duloxetine)、丙咪嗪(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)、苯二甲吗啉(Phendimetrazine)、普罗替林(Protryptiline)、雷达法辛(Radafaxine)、他喷他多(Tapentadol)、替尼沙秦(Teniloxazine)和文拉法辛(Venlafaxine)组成的组。在一些实施方案中,NRI选自自由托莫西汀和瑞波西汀组成的组。在一些实施方案中,NRI为托莫西汀。在一些实施方案中,托莫西汀以约20至约100mg(例如,约

25至约75mg)的剂量给药。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁处于速释制剂中。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁以约2至约15mg的剂量给药。例如,(R)-奥昔布宁可以处于速释制剂中并且以约2.5至约10mg的剂量给药。或者例如,(R)-奥昔布宁可以处于缓释制剂中并且可以以约5至约15mg的剂量给药。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的病况为睡眠呼吸暂停或单纯鼾症。例如,与咽部气道塌陷相关的病况可以为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。在一些实施方案中,受试者处于非完全意识状态(例如,睡眠)。在一些实施方案中,NRI和(R)-奥昔布宁以单一组合物给药。在一些实施方案中,单一组合物为口服给药形式(例如,糖浆、丸剂、片剂、锭剂、胶囊剂或贴剂)。

[0008] 本发明的另一个方面提供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)基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁的药物组合物。

[0009] 本发明的该方面的实施方案可以包括以下任选的特征中的一种或多种。在一些实施方案中,NRI为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选自自由氨甲达林、托莫西汀、CP-39,332、达来达林、依地西汀、噁泼西汀、氯他拉明、尼索西汀、瑞波西汀、他洛普仑、他舒普仑、坦达明和维洛沙秦组成的组。在一些实施方案中,NRI为去甲肾上腺素非选择性再摄取抑制剂(NNRI),所述NNRI选自自由阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西拉吡啉、地西帕明、去甲文拉法辛、Dexmethylphenidate、安非拉酮、多虑平、度洛西汀、丙咪嗪、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、苯二甲吗啉、普罗替林、雷达法辛、他喷他多、替尼沙秦和文拉法辛组成的组。在一些实施方案中,NRI选自自由托莫西汀和瑞波西汀组成的组。在一些实施方案中,NRI为托莫西汀。在一些实施方案中,托莫西汀以约20至约100mg(例如,约25至约75mg)的量存在。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁处于速释制剂中。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁处于缓释制剂中。在一些实施方案中,(R)-奥昔布宁以约2至约15mg的量存在。例如,(R)-奥昔布宁可以处于速释制剂中并且可以以约2.5至约10mg的量存在。或者例如,(R)-奥昔布宁可以处于缓释制剂中并且可以以约5至约15mg的量存在。在一些实施方案中,组合物用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的病况为睡眠呼吸暂停或单纯鼾症。在一些实施方案中,与咽部气道塌陷相关的病况为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)。在一些实施方案中,受试者处于非完全意识状态(例如,睡眠)。

[0010] 本发明的另一个方面提供去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁,其用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者。

[0011] 本发明的另一个方面提供包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁的试剂盒。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病况的受试者。

[0012] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。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它合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的,并且不旨在于限制。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献通过参考以其整体并入。在有冲突的情况下,包括定义在内的本说明书将控制。

[0013] 根据以下详细的描述和附图以及权利要求,本发明的其它特征和优点将显而易见。

附图说明

[0014] 以下附图通过实例的方式来提供,并且不旨在于限制请求保护的发明的范围。

[0015] 图1.阻塞性呼吸暂停的图解说明。顶部通道(channel)显示睡眠的脑电图(EEG)图示。下一个通道表示气流。接下来的三个通道显示借助胸腔和腹部的移动以及食管压力的变化的呼吸用力(ventilatory effort),所有这些均反映了呼吸肌的收缩。最后一个通道表示血氧饱和度。

具体实施方式

[0016] 在人类中,咽部气道区域没有骨骼或软骨支撑,并且借助肌肉保持开放。当这些肌肉在睡眠期间放松时,咽部会塌陷,导致气流的中止。如图1所示,在试图克服阻塞时,呼吸用力持续并且增加,这由食管压力变化的增加来显示。作为膈肌收缩压向阻塞的气道的结果,胸腔和腹部的移动处于相反的方向,迫使腹壁向外扩张,并且胸壁向内凹陷。

[0017] 增加呼吸用力导致从睡眠中醒来,这在EEG上可见(图1),并且导致气道的开放和正常呼吸的恢复。呼吸暂停期间气流的缺乏也导致缺氧,这由血氧饱和度的下降来显示(图1)。严重程度通常使用呼吸暂停-低通气指数(AHI)来衡量,所述呼吸暂停-低通气指数(AHI)为每小时睡眠中发生的呼吸暂停(呼吸中止至少十秒钟)和低通气(减少的气流和氧饱和度)的合并的平均数(combined average number)(Ruehland等人,The new AASM criteria for scoring hypopneas:Impact on the apnea hypopnea index.SLEEP 2009;32(2):150-157)。

[0018] 当使用OSA的严格定义(AHI>15次事件/小时或AHI>5次事件/小时伴有白天嗜睡)时,则估计的患病率在男性中为约15%并且在女性中为约5%。在美国,估计有3000万人患有OSA,其中约600万人已经确诊。由于老龄化和增加的肥胖率,在美国OSA的患病率似乎正在增加。OSA与主要合并症和经济成本相关,包括:高血压、糖尿病、心血管疾病、机动车事故、工作场所事故、以及疲劳/丧失生产力。(Young等人,WMJ 2009;108:246;Peppard等人,Am J Epidemiol 2013;177:1006.)

[0019] 当前领先的治疗是持续气道正压通气(CPAP)。CPAP在实际上所有患者中都是有效的,并且约85%的确诊患者被开具CPAP处方,但是依从性低。患者发现CPAP不舒服并且经常是无法忍受的;至少30%(高达80%)的患者经常不依从,因此未经治疗(Weaver,Proc Am Thorac Soc.2008Feb 15;5(2):173-178)。其它具有不同成功率的治疗方式包括口腔矫治器(10%)和外科手术(5%),但二者都不太可能在普通人群中有效。迄今为止,尚无药物治疗显示有效。

[0020] 对激活睡眠中人的咽部肌肉的药物的寻找一直是令人沮丧的;已经在人体中测试例如5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药和镇静剂等药剂,并且显示在降低OSA严重程度方面是无效的。参见,例如,Proia and Hudgel,Chest.1991Aug;100(2):416-21;Brownell等人,N Engl J Med 1982,307:1037-1042;Sangal等人,Sleep Med.2008Jul;9(5):506-10.Epub 2007Sep27;Marshall等人,p.2008Jun;31(6):824-31;Eckert等人,Clin Sci (Lond).2011Jun;120(12):505-14;Taranto-Montemurro等人,Sleep.2017Feb 1;40(2)。

[0021] 治疗的方法

[0022] 本文所述的方法包括用于治疗与睡眠期间的咽部气道肌肉塌陷相关的病症的方法。在一些实施方案中,病症为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)或单纯鼾症。通常,该方法包括将治疗有效量的本领域已知的和/或本文所述的去甲肾上腺素再摄取抑制剂和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁给药至需要此类治疗或已确定需要此类治疗的受试者。

[0023] 如在本文中所使用的,“治疗”是指减轻与咽部气道塌陷相关的病症的至少一种症状。通常,睡眠期间的咽部气道塌陷导致打鼾和/或呼吸中断(呼吸暂停或低通气)、从睡眠中醒来和减少的氧合作用(低氧血症);因此,治疗可以导致打鼾、呼吸暂停/低通气、睡眠片段化(sleep fragmentation)和低氧血症的减少。用于治疗患有OSA的受试者的、治疗有效量的本文所述的化合物的给予将导致降低的AHI。

[0024] 有效量可以一次或多次、以一种或多种用途或剂量给药。组合物可以每天一次或多次至每周一次或多次、包括隔天一次给药。在一些实施方案中,组合物每天给药。技术人员将理解,某些因素会影响有效地治疗受试者所需的剂量和时机,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、以及其它存在的疾病。此外,用治疗有效量的本文所述的治疗性化合物治疗受试者可以包括单一治疗或一系列治疗。

[0025] 治疗性化合物(即,NRI和(R)-奥昔布宁,以单一组合物或以分开的组合物)的剂量、毒性和治疗功效可以通过如下来确定:例如,用于确定LD50(对50%的人群致死的剂量)和ED50(在50%的人群中治疗有效的剂量)的细胞培养或实验动物中的标准药理学方法。毒性效果和疗效之间的剂量比为治疗指数,并且其可以表示为比LD50/ED50。

[0026] 从细胞培养试验和动物研究中获得的数据可以用于制定用于人类的剂量范围。此类化合物的剂量优选位于包括ED50而几乎没有或者没有毒性的循环浓度的范围内。剂量可以取决于所采用的剂型和所利用的给药途径在该范围内变化。对于本发明的方法中使用的任意化合物,治疗有效剂量可以最初由细胞培养试验来估计。可以在动物模型中制定剂量以达到包括在细胞培养中确定的IC50(即,达到症状的半数最大抑制的试验化合物的浓度)的循环血浆浓度范围。可以使用此类信息以更准确地确定在人类中有用的剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱法来测量。

[0027] 在一些实施方案中,该方法包括给予剂量为20-100mg的托莫西汀(或其剂量当量的另一种NRI)和剂量为2-15mg的(R)-奥昔布宁。在一些实施方案中,该方法包括例如,在睡眠时间前15-60分钟,例如,15-25分钟、20-30分钟、或20-45分钟给予75mg托莫西汀/6mg(R)-奥昔布宁;75mg托莫西汀/5mg(R)-奥昔布宁;75mg托莫西汀/4.5mg(R)-奥昔布宁;50mg托莫西汀/4mg(R)-奥昔布宁;或者25mg托莫西汀/3mg(R)-奥昔布宁。

[0028] 药物组合物和给药的方法

[0029] 本文所述的方法包括使用包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁作为活性成分的药物组合物。去甲肾上腺素再摄取抑制剂和(R)-奥昔布宁可以以单一组合物或分开的组合物给药。

[0030] 示例性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)包括选择性NRI氨甲达林(UK-3540-1)、托莫西汀(Strattera)、CP-39,332、达来达林(UK-3557-15)、依地西汀(LY-2216684)、噁泼西汀、氯他拉明(LM-1404)、尼索西汀(LY-94,939)、瑞波西汀(Edronax,Vestra)、他洛普仑(Lu 3-010)、他舒普仑(Lu 5-005)、坦达明(AY-23,946)、维洛沙秦(Vivalan);非选择性NRI

包括阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西拉吡啉、地西帕明、去甲文拉法辛、Dexmethylphenidate、安非拉酮、多虑平、度洛西汀、丙咪嗪、左旋米那普仑、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、苯二甲吗啉、苯甲吗啉、普罗替林、雷达法辛 (GW-353,162)、他喷他多 (Nucynta)、替尼沙秦 (Lucelan, Metatone) 和文拉法辛。

[0031] 在一些实施方案中,去甲肾上腺素再摄取抑制剂为托莫西汀。

[0032] (R)-奥昔布宁为抗毒蕈碱药物。(R)-奥昔布宁是奥昔布宁的(R)-对映体。如本文所述,包含基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁的组合物包含相对于(R)-奥昔布宁的对映体对(enantiomeric pair)(即,(S)-奥昔布宁)为对映体过量的(R)-奥昔布宁。基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁的对映体过量可以为 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 、 $\geq 99\%$ 、 $\geq 99.5\%$ 、 $\geq 99.8\%$ 或 $\geq 99.9\%$ 。

[0033] 药物组合物通常包括药学上可接受的载体。如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”包括与药物给药相容的盐水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。也可以将补充的活性化合物引入组合物中,例如,包括唑吡坦(zolpidem)、右佐匹克隆(eszopiclone)、苯二氮草类、加巴喷丁(gabapentin)、噻加滨(tiagabine)和羟丁酸钠(xyrem)的催眠药。在一些实施方案中,患有OSA的患者具有低的唤醒阈值(arousal threshold),这会由给予的去甲肾上腺素抑制剂而加重。在此类其中患者具有由于一种或多种去甲肾上腺素抑制剂(例如,托莫西汀)的使用而引起或恶化的低的唤醒阈值的实施方案中,可以使用催眠药作为补充的活性化合物,以提高患有OSA、咽部气道塌陷、或其组合的患者的唤醒阈值。在一些实施方案中,可以通过多导睡眠图(polysomnography, PSG)来测量患者的唤醒阈值。在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种去甲肾上腺素再摄取抑制剂、基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁、和催眠药。在一些实施方案中,提供用于治疗患有与咽部气道塌陷相关的病况的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者给予有效量的(i)去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、(ii)基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁和(iii)催眠药。本文讨论的组合物和方法特征可以与引入催眠药的实施方案以任意组合使用。

[0034] 在一些实施方案中,该方法包括给予剂量为20-100mg的托莫西汀(或其剂量当量的另一种NRI)、剂量为2-15mg的(R)-奥昔布宁、和剂量为0.5-15mg的唑吡坦(或其剂量当量的另一种催眠药)。在一些实施方案中,该方法包括例如在睡眠时间前15-60分钟,例如,15-25分钟、20-30分钟、或20-45分钟给予75mg托莫西汀/6mg(R)-奥昔布宁/10mg唑吡坦、75mg托莫西汀/5mg(R)-奥昔布宁/10mg唑吡坦、75mg托莫西汀/4.5mg(R)-奥昔布宁/5mg唑吡坦、50mg托莫西汀/4mg(R)-奥昔布宁/3.5mg唑吡坦、或者25mg托莫西汀/3mg(R)-奥昔布宁/1.75mg唑吡坦。在一些实施方案中,催眠药以约0.5至约15mg、约0.5至约10mg、约0.5至约5mg、约0.5至约3.5mg、或者约0.5至约1.75mg的量存在。在一些实施方案中,去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁和催眠药以单一组合物给药,例如,以糖浆、丸剂、片剂、胶囊剂或贴剂形式口服给药。

[0035] 通常将药物组合物配制为与其预期的给药途径相容。给药途径的实例包括全身性口服或经皮给药。

[0036] 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; 和系列 Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY) 中的书籍。例如, 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。为了口服治疗性给药的目的, 可以将活性化合物与赋形剂结合, 并且以丸剂、片剂、锭剂、或例如明胶胶囊剂的胶囊剂的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备。可以包含药学上相容的粘合剂、和/或佐剂材料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊剂和锭剂等可以包含任意的以下成分、或类似性质的化合物: 粘合剂, 例如微晶纤维素、黄耆胶或明胶; 赋形剂, 例如淀粉或乳糖; 崩解剂, 例如藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂, 例如硬脂酸镁或 Sterotes; 助流剂, 例如胶态二氧化硅; 甜味剂, 例如蔗糖或糖精; 或者调味剂, 例如薄荷、水杨酸甲酯、或橙味调味剂。

[0037] 如本文所述的化合物中的一者或二者(即, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂和基本上对映体纯的(R)-奥昔布宁中的一者或二者)的全身性给药也可以通过经皮方式, 例如使用要施用至皮肤的贴剂、凝胶剂或洗剂。对于经皮给药, 可以在制剂中使用适合于表皮屏障的渗透的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域已知的。例如, 对于经皮给药, 可以将活性化合物配制成本领域通常已知的软膏剂、药膏、凝胶剂或乳膏剂。凝胶剂和/或洗剂可以以单独的小袋提供, 或者通过每天应用的定量泵(metered-dose pump)提供; 参见, 例如, Cohn等人, Ther Adv Urol. 2016Apr; 8(2): 83-90。

[0038] 在一个实施方案中, 将治疗性化合物与将保护治疗性化合物免于从人体快速消除的载体一起制备, 例如控释制剂, 包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容性聚合物, 例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。此类制剂可以使用标准技术来制备, 或者例如从 Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals, Inc. 商购获得。也可以将脂质体悬浮液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, 例如, 如美国专利 No. 4, 522, 811 中所述的方法来制备。

[0039] 药物组合物可以与本文所述方法中的给药说明或使用说明一起包括在容器、包装或分配器中。

[0040] 实施例

[0041] 在以下实施例中进一步描述本发明, 所述实施例不限制权利要求中所述的本发明的范围。

[0042] 实施例1. 初步研究(Pilot Study)

[0043] 在健康的人类个体中, 在初步研究中测量选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀 80mg 与抗毒蕈碱药物(R)-奥昔布宁 5mg 组合对颞舌肌活动性的影响。

[0044] 给予第一组患者托莫西汀 80mg 和(R)-奥昔布宁 5mg 的组合。给予第二组患者安慰剂。在安静清醒期间测量颞舌肌活动性 (EMG_{GG} , 量化为最大值的百分比)。测量各个单次呼吸的峰值 EMG_{GG} , 并且将其相对于相应的会厌压力作图。另外, 在稳定的 NREM 睡眠期间测量 EMG_{GG} 。

[0045] 预期在安慰剂夜晚(placebo night)的睡眠期间, EMG_{GG} 活动性 (EMG_{GG} activity) 将存在可变但明显的降低, 并且相比之下, 当给予患者托莫西汀 + (R)-奥昔布宁时, 将部分地或完全地防止与睡眠相关的咽部肌肉活动性的降低。

[0046] 预期的是, 与安慰剂相比, 试验药物在 NREM 睡眠期间将产生高得多的 EMG_{GG} 活动性。还预期对于在给予试验药物时表现出 REM 睡眠的那些受试者, 药物在 REM 睡眠期间将是有效

的。

[0047] 实施例2.交叉研究

[0048] 在OSA人类患者中进行安慰剂对照、双盲、随机、交叉试验。参与者在睡眠前30分钟以随机顺序接受治疗(托莫西汀80mg+(R)-奥昔布宁5mg)或安慰剂。预期托莫西汀和(R)-奥昔布宁的组合降低呼吸暂停低通气指数,并且预期所有患者均经历OSA严重程度的改善。预期的额外益处是增加的颏舌肌对通气驱动力的增加的反应性、改善的上气道肌肉活动性、改善的通气量、提高的氧水平(SaO₂)、增加的总睡眠时间和改善的睡眠效率。

[0049] 参考文献

[0050] 1.Young T,Peppard PE,Gottlieb DJ.Epidemiology of obstructive sleep apnea:a population health perspective.Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-39.

[0051] 2.Engleman HM,Wild MR.Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome(SAHS).Sleep Med Rev 2003;7:81-99.

[0052] 3.Kribbs NB,Pack AI,Kline LR,et al.Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea.The American review of respiratory disease 1993;147:887-95.

[0053] 4.Chan E,Steenland HW,Liu H,Homer RL.Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states.American journal of respiratory and critical care medicine 2006;174:1264-73.

[0054] 5.Grace KP,Hughes SW,Homer RL.Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep.Am J Respir Crit Care Med 2013;187:311-9.

[0055] 6.Kubin L,Davies RO,Pack AI.Control of Upper Airway Motoneurons During REM Sleep.News Physiol Sci 1998;13:91-7.

[0056] 7.Sood S,Morrison JL,Liu H,Horner RL.Role of endogenous serotonin in modulating genioglossus muscle activity in awake and sleeping rats.American journal of respiratory and critical care medicine 2005;172:1338-47.

[0057] 8.Sood S,Raddatz E,Liu X,Liu H,Homer RL.Inhibition of serotonergic medullary raphe obscurus neurons suppresses genioglossus and diaphragm activities in anesthetized but not conscious rats.J Appl Physiol(1985)2006;100:1807-21.

[0058] 9.Fenik VB,Davies RO,Kubin L.REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs.Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1322-30.

[0059] 10.Sood S,Liu X,Liu H,Horner RL.Genioglossus muscle activity and serotonergic modulation of hypoglossal motor output in obese Zucker rats.J Appl Physiol(1985)2007;102:2240-50.

[0060] 11.Hanzel DA,Proia NG,Hudgel DW.Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline.Chest 1991;100:416-21.

- [0061] 12.Kraiczi H,Hedner J,Dahlof P,Ejnell H,Carlson J.Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea.Sleep 1999;22:61-7.
- [0062] 13.Berry RB,Yamaura EM,Gill K,Reist C.Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea.Sleep 1999;22:1087-92.
- [0063] 14.Lai YY,Kodama T,Siegel JM.Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone:an in vivo microdialysis study.J Neurosci 2001;21:7384-91.
- [0064] 15.Grace KP,Hughes SW,Shahabi S,Horner RL.K+channel modulation causes genioglossus inhibition in REM sleep and is a strategy for reactivation.Respir Physiol Neurobiol 2013;188:277-88.
- [0065] 16.Eckert DJ,White DP,Jordan AS,Malhotra A,Wellman A.Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea.Identification of novel therapeutic targets.Am J Respir Crit Care Med 2013;188:996-1004.
- [0066] 17.Wellman A,Eckert DJ,Jordan AS,Edwards BA,Passaglia CL,Jackson AC,Gautam S,Owens RL,Malhotra A,White DP.A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea.J Appl Physiol 2011;110:1627-1637.
- [0067] 18.Wellman A,Edwards BA,Sands SA,Owens RL,Nemati S,Butler JP,Passaglia CL,Jackson AC,Malhotra A,White DP.A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea.J Appl Physiol 2013.
- [0068] 19.Younes M.Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea.Am J Respir Crit Care Med 2003;168:645-658.
- [0069] 20.Somers VK,Dyken ME,Clary MP,Abboud FM.Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.J Clin Invest 1995;96:1897-1904.
- [0070] 21.Nieto FJ,Young TB,Lind BK,Shahar E,Samet JM,Redline S,D'Agostino RB,Newman AB,Lebowitz MD,Pickering TG.Association of sleep-disordered breathing,sleep apnea,and hypertension in a large community-based study.Sleep heart health study.Jama 2000;283:1829-1836.
- [0071] 22.Brooks D,Homer RL,Kozar LF,Render-Teixeira CL,Phillipson EA.Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension.Evidence from a canine model.J Clin Invest 1997;99:106-109.
- [0072] 23.Peppard PE,Young T,Palta M,Skatrud J.Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.The New England journal of medicine 2000;342:1378-1384.
- [0073] 24.Hung J,Whitford EG,Parsons RW,Hillman DR.Association of sleep apnea with myocardial infarction in men.Lancet 1990;336:261-264.

[0074] 25.Wessendorf TE,Teschler H,Wang YM,Konietzko N,Thilmann AF.Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke.J Neurol 2000;247:41-47.

[0075] 26.Hoffstein V.Blood pressure,snoring,obesity,and nocturnal hypoxaemia.Lancet 1994;344:643-645.

[0076] 27.Shahar E,Whitney CW,Redline S,Lee ET,Newman AB,Nieto FJ,O'Connor GT,Boland LL,Schwartz JE,Samet JM.Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease:Cross-sectional results of the sleep heart health study.Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25.

[0077] 28.Redline S,Strauss ME,Adams N,Winters M,Roebuck T,Spry K,Rosenberg C,Adams K.Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing.Sleep 1997;20:160-167.

[0078] 29.Findley LI,Unverzagt ME,Suratt PM.Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea.Am Rev Respir Dis 1988;138:337-340.

[0079] 30.Edwards BA,Sands SA,Eckert DJ,White DP,Butler JP,Owens RL,Malhotra A,Wellman A.Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea.J Physiol2012;590:1199-1211.

[0080] 31.Wellman A,Malhotra A,Jordan AS,Stevenson KE,Gautam S,White DP.Effect of oxygen in obstructive sleep apnea:Role of loop gain.Respir Physiol Neurobiol 2008;162:144-151.

[0081] 32.Lai YY,Kodama T,Siegel JM.Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone:An in vivo microdialysis study.J Neurosci 2001;21:7384-7391.

[0082] 其它实施方案

[0083] 应当理解,尽管已经结合本发明的详细描述来描述了本发明,但是前述描述旨在说明而不限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

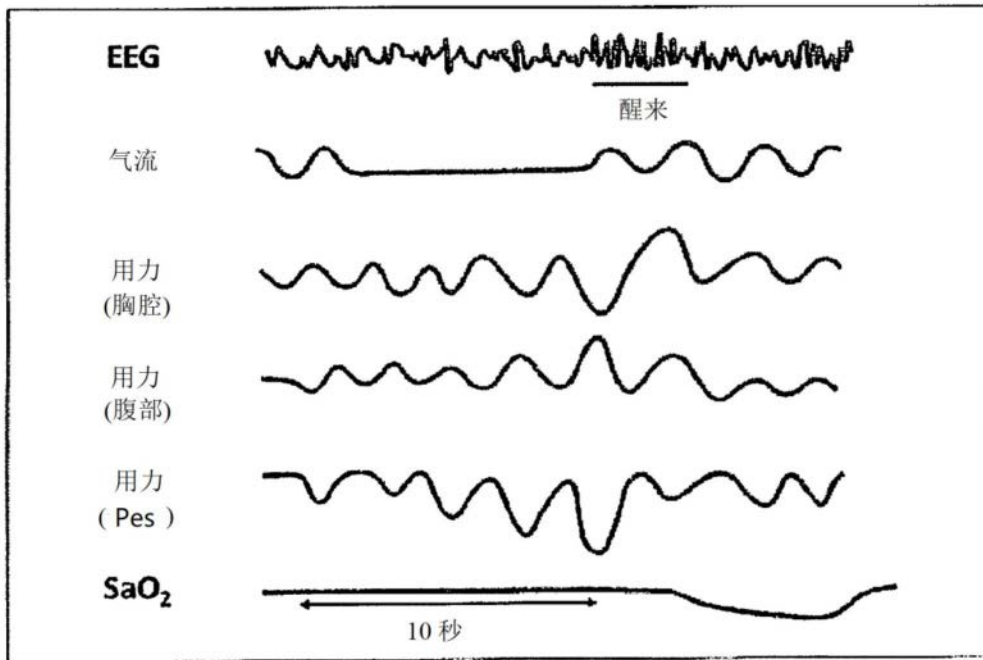


图1