

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392376** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.24

(22) Дата подачи заявки
2022.03.23

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

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

(31) **63/165,342**

(32) **2021.03.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/021462**

(87) **WO 2022/204228 2022.09.29**

(71) Заявитель:
АПНИМЕД, ИНК. (ДЕЛАВЭР) (US)

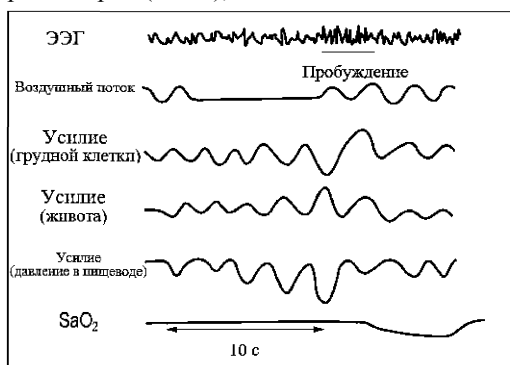
(72) Изобретатель:

**Миллер Лоуренс Дж., Таранто-
Монтемурро Луиджи, Фаркас Рональд
(US)**

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В данном документе описываются фармацевтические композиции, содержащие ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), антагонист минералокортикоида и необязательно антагонист мускариновых рецепторов (MRA), а также способы лечения апноэ во сне.



202392376

A1

A1

202392376

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/165,342, поданной 24 марта 2021 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагонист минералокортикоида и необязательно (iii) антагонист мускариновых рецепторов (MRA), а также способы лечения апноэ во сне.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Обструктивное апноэ во сне (OSA) является распространенным нарушением, вызванным спадением глоточных дыхательных путей во время сна. OSA может иметь серьезные последствия для здоровья.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) антагониста минералокортикоида.

[0005] Варианты осуществления данного аспекта настоящего изобретения могут включать один или несколько из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI). В некоторых вариантах осуществления NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и вилоксазина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически

приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида выбран из группы, состоящей из спиронолактона, эплеренона, канренона, финеренона, мексренена, канреновой кислоты, дроспиренона, проренона, апараренона и эсаксеренона или фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту (iii) антагониста мускариновых рецепторов (MRA). В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтероидина, фезотероидина, тропиума и оксибутинина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримины, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления MRA представляет собой оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления MRA представляет собой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 до около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 25 до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 10 до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 до около 80 мг. В некоторых вариантах осуществления оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 2 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 до

около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутирин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 мг до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления NRI и антагонист минералокортикоида вводят в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления NRI, MRA и антагонист минералокортикоида вводят в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления одна композиция представляет собой форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой обструктивное апноэ во сне (OSA). В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой храп. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой простой храп. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в состоянии неясного сознания. В некоторых вариантах осуществления состояние неясного сознания представляет собой сон. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гипертензия.

[0006] В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) антагонист минералокортикоида в фармацевтически приемлемом носителе.

[0007] Варианты осуществления данного аспекта настоящего изобретения могут включать один или несколько из следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI). В некоторых вариантах осуществления NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и вилоксазина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически

приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида выбран из группы, состоящей из спиронолактона, эплеренона, канренона, финеренона, мексренона, канреновой кислоты, дроспиренона, проренона, апараренона и эсаксеренона или фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит (iii) антагонист мускариновых рецепторов (MRA). В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтероидина, фезотероидина, тропиума и оксибутинина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления MRA представляет собой оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления MRA представляет собой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 20 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 25 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления спиронолактон или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 10 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления спиронолактон или их фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 20 мг до около 80 мг. В некоторых вариантах осуществления оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 1 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 2 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин или

его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 0,5 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 1 мг до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления NRI и антагонист минералокортикоида составляют в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления NRI, MRA и антагонист минералокортикоида составляют в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления одна композиция представляет собой форму для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь. В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой обструктивное апноэ во сне (OSA). В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой храп. В некоторых вариантах осуществления состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой простой храп. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в состоянии неясного сознания. В некоторых вариантах осуществления состояние неясного сознания представляет собой сон. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гипертензия.

[0008] В другом аспекте настоящего изобретения представлен набор, содержащий (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагонист минералокортикоида и необязательно (iii) антагонист мускариновых рецепторов. В некоторых вариантах осуществления набор предназначен для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.

[0009] В другом аспекте настоящего изобретения представлен ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), антагонист минералокортикоида и необязательно антагонист мускариновых рецепторов для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.

[0010] В другом аспекте настоящего изобретения представлена терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагониста минералокортикоида и необязательно (iii) антагониста мускариновых рецепторов для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со

спадением глоточных дыхательных путей.

[0011] Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники. Материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены быть ограничивающими. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае конфликта, данное описание, включая определения, является превалирующим.

[0012] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0013] Следующие графические материалы являются исключительно иллюстративными и никоим образом не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения.

[0014] На фиг. 1 представлена графическая иллюстрация обструктивного апноэ. В верхнем канале показан паттерн электроэнцефалограммы (EEG) сна. Следующий канал представляет воздушный поток. Следующие три канала показывают дыхательные усилия при движениях грудной клетки и живота, а также изменения давления в пищеводе, что отражает дыхательные усилия против окклюзии верхних дыхательных путей. Последний канал показывает насыщение оксигемоглобина.

[0015] На фиг. 2 представлена диаграмма, демонстрирующая схему исследования примера 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] У человека глоточный отдел дыхательных путей не имеет костной или хрящевой опоры и удерживается в открытом состоянии с помощью мышц. Когда эти мышцы расслабляются во время сна, гортань может спадаться, что приводит к прекращению потока воздуха. Как показано на фиг. 1, дыхательные усилия продолжаются и нарастают в попытке преодолеть обструкцию, что проявляется в увеличении изменения давления в пищеводе. Движения грудной клетки и живота происходят в противоположном направлении в результате сокращения диафрагмы, препятствующей обструкции дыхательных путей, что заставляет брюшную стенку выпячиваться наружу, а грудную стенку впадать внутрь.

[0017] Нарастающие усилия, направленные на дыхание, приводят к пробуждению от сна, что можно увидеть на EEG (фиг. 1), и приводят к открытию дыхательных путей и возобновлению нормального дыхания. Отсутствие потока воздуха во время апноэ также вызывает гипоксию, проявляющуюся в снижении насыщения оксигемоглобина (фиг. 1). Тяжесть обычно оценивают с помощью индекса апноэ-гипопноэ (АHI), который представляет собой совокупное среднее число апноэ (прекращение дыхания по меньшей мере на десять секунд) и гипопноэ (снижение потока воздуха и насыщения кислородом), возникающих за час сна (Ruehland et al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0018] На фиг. 1 представлена графическая иллюстрация обструктивного апноэ. В верхнем канале показан паттерн электроэнцефалограммы (EEG) сна. Следующий канал представляет воздушный поток. Следующие три канала показывают дыхательные усилия при движениях грудной клетки и живота, а также изменения давления в пищеводе, что отражает дыхательные усилия против окклюзии верхних дыхательных путей. Последний канал показывает насыщение оксигемоглобина.

[0019] При использовании строгого определения OSA (AHI > 15 событий в час или AHI > 5 событий в час с дневной сонливостью) распространенность заболевания оценивают в приблизительно 15 процентов у мужчин и 5 процентов у женщин. По оценкам, в Соединенных Штатах Америки 30 миллионов человек страдают OSA, из них диагноз установлен у приблизительно 6 миллионов человек. Распространенность OSA в Соединенных Штатах Америки, по-видимому, увеличивается в связи со старением населения и ростом числа страдающих ожирением. OSA ассоциируется с серьезными сопутствующими заболеваниями и экономическими затратами, включая гипертензию, диабет, сердечно-сосудистое заболевание, дорожно-транспортные происшествия, несчастные случаи на производстве, утомляемость/потерю производительности. (Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

[0020] В настоящее время ведущим лечением является непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP). CPAP эффективно практически у всех пациентов, и приблизительно 85% пациентам с установленным диагнозом назначают CPAP, однако соблюдение пациентом схемы лечения является низким. Пациенты считают CPAP неудобным и часто непереносимым; по меньшей мере 30% пациентов (до 80%) не соблюдают регулярность и, таким образом, не получают лечения (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). К другим вариантам лечения с переменным успехом относятся оральные приспособления (10%) и хирургическое вмешательство (5%), но ни один из них, скорее всего, не будет эффективным в общей популяции.

[0021] Поиск лекарственных препаратов, активизирующих мышцы глотки у спящих людей, не приводил к успеху: такие средства, как ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и седативные средства, тестировались на людях и показали свою неэффективность для снижения тяжести OSA. См., например, Proia and Hudgel, *Chest*. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell et al., *N Engl J Med* 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., *Sleep Med*. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al. p. 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert et al., *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., *Sleep*. 2017 Feb 1;40(2).

[0022] В недавнем исследовании было показано, что комбинация атомоксетина и оксибутинина, получившая название «ато-окси», вводимая перед сном, уменьшает выраженность OSA у пациентов с широким спектром тяжести. Комбинация ато-окси, вводимая в течение одной ночи, уменьшила число обструктивных явлений, улучшила ночную десатурацию кислородом и повысила активность подбородочноязычной мышцы в группе неотобранных пациентов с OSA. Данные, полученные в ходе подтверждающего концепцию испытания, показали возможность облегчения или устранения OSA с помощью лекарственных средств со специфическим нейротрансмиттерным профилем, вводимых системно. См. Taranto-Montemurro, Luigi et al. «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): 1267-1276.

[0023] Остается потребность в дополнительных терапевтических средствах лечения состояний, ассоциированных со спадением глоточных дыхательных путей, таких как апноэ во сне.

[0024] Способы лечения

[0025] Описанные в данном документе способы включают лечение нарушений, ассоциированных с коллапсом мышц глоточных дыхательных путей во время сна. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой апноэ во сне (например, обструктивное апноэ во сне (OSA)) или храп (например, простой храп). Как правило, способы включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и антагониста минералокортикоида, а также антагониста мускариновых рецепторов (MRA), известных из уровня техники и/или описанных в данном документе, субъекту, который нуждается или был признан нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически эффективного количества атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и спиронолактона или его фармацевтически

приемлемой соли и необязательно оксibuтини́на (например, (R)-оксibuтини́на) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который нуждается или был признан нуждающимся в таком лечении.

[0026] Как используется в данном контексте, «лечение» означает облегчение по меньшей мере одного симптома нарушения, ассоциированного со спадением глоточных дыхательных путей. Зачастую спадение глоточных дыхательных путей во время сна приводит к храпу и/или прерыванию дыхания (апноэ или гипопноэ), пробуждению от сна и снижению оксигенации (гипоксемии); таким образом, лечение может привести к уменьшению храпа, апноэ/гипопноэ, фрагментации сна и гипоксемии. Введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, для лечения субъекта с OSA может привести к снижению AHI. Измерение заболевания и симптомов OSA можно проводить, например, с помощью полисомнографии (PSG).

[0027] В общем «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать требуемый биологический ответ, например, для лечения состояния, ассоциированного со спадением глоточных дыхательных путей, например, для лечения апноэ во сне или храпа. Специалистам средней квалификации в данной области техники будет понятно, что эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое подлежит лечению, способ введения, а также возраст, вес, состояние здоровья и состояние субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение.

[0028] Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, применений или дозировок. Композиции можно вводить от одного или нескольких раз в день до одного или нескольких раз в неделю; в том числе один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят ежедневно перед сном, например, непосредственно перед сном или за 15-60 минут до сна. Специалисту средней квалификации будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку и временные интервалы, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая без ограничения тяжесть заболевания или нарушения, предыдущие виды лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта, а также другие имеющиеся заболевания. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством описанных в данном документе терапевтических соединений может включать одно лечение или серию курсов лечения.

[0029] Используемое в данном документе выражение, если не указано иное,

«терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, нарушения или состояния, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием, нарушением или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении заболевания, нарушения или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[0030] Используемые в данном документе термины «субъект» и «пациент» применяются взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), в частности, к млекопитающему, включая отличного от примата (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и примата (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и более конкретно к человеку. В одном варианте осуществления субъект представляет собой отличное от человека животное, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корову, свинью или овцу) или домашнее животное (например, собаку, кошку, морскую свинку или кролика). В предпочтительном варианте субъект представляет собой человека.

[0031] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобряемый регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующего органа в странах, отличных от США, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у человека.

[0032] Используемый в данном документе термин «единичная лекарственная форма» относится к форме, в которой соединение вводят субъекту. В частности, единичная лекарственная форма может представлять собой, например, пилюлю, капсулу или таблетку. В некоторых вариантах осуществления единичная лекарственная форма представляет собой капсулу.

[0033] Используемый в данном документе термин «твердая лекарственная форма» означает фармацевтическую(ие) дозу(ы) в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, ингаляторы для сухих порошков и жевательные таблетки.

[0034] Что касается соединений, раскрытых в данном документе, в объем настоящего изобретения попадают как отдельные стереохимические изомеры, так и энантиомеры, диастереомеры, цис-/транс-конформационные изомеры, ротационные изомеры, а также их рацемические и нерацемические смеси. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, попадают в объем настоящего изобретения.

[0035] Атомоксетин является общим названием фармацевтического вещества с химическим названием (-)-*N*-метил-3-фенил-3-(*o*-толилокси)-пропиламин, а также его фармацевтических солей. Атомоксетин представляет собой R(-) изомер, определяемый с помощью рентгеновской дифракции. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин может представлять собой атомоксетина гидрохлорид.

[0036] Спиринолактон является общим названием фармацевтического вещества с химическим названием γ -лактон 7 α -ацетилтио-17 α -гидроксиг-3-оксопрегн-4-ен-21-карбоновой кислоты или *S*-[(7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-диметил-3,5'-диоксоспиро[2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-декагидро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17,2'-оксолан]-7-ил]-этантоат, а также его фармацевтических солей.

[0037] Оксibuтинин является общим названием фармацевтического вещества с химическим названием 4-диэтиламино-2-бутинилфенилциклогексилгликолят или 4-(диэтиламино)бут-2-инил-2-циклогексил-2-гидроксиг-2-фенилацетат, а также его фармацевтически приемлемых солей. В различных вариантах осуществления оксibuтинин может представлять собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров или выделенный энантиомер, например, R-энантиомер. В различных вариантах осуществления оксibuтинин может представлять собой хлорид оксibuтинина или хлорид (R)-оксibuтинина.

[0038] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от около 20 мг до около 200 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (или эквивалентной дозы другого NRI). В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 25 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 40 мг до около 80 мг. В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 20 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 50 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 40 мг. В некоторых вариантах осуществления доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли

составляет около 80 мг.

[0039] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы от около 10 мг до около 200 мг спиронолактона или их фармацевтически приемлемой соли (или эквивалентной дозы другого антагониста минералокортикоида). В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 15 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 20 мг до около 80 мг. В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 20 мг до около 40 мг. В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 40 мг до около 80 мг. В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления доза спиронолактона или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 50 мг.

[0040] В способах, включающих введение оксибутина или (R)-оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли (или другого MRA), доза оксибутина или (R)-оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от около 1 мг до около 25 мг (или эквивалентная доза другого MRA), или в некоторых вариантах осуществления от около 2 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления доза оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 2,5 мг до около 10 мг, например, 5 мг. В некоторых вариантах осуществления доза (R)-оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 5 мг, например, 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления доза оксибутина или (R)-оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 10 мг.

[0041] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 40 мг атомоксетина гидрохлорида и 25 мг спиронолактона. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 40 мг атомоксетина гидрохлорида и 50 мг спиронолактона. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 80 мг атомоксетина гидрохлорида и 25 мг спиронолактона. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 80 мг атомоксетина гидрохлорида и 50 мг спиронолактона.

[0042] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение (iv) дополнительного активного средства, которое представляет собой диуретик. Диуретик (iv) может быть использован с MRA или без него. В некоторых вариантах

осуществления диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, бендрофлуметиазида, хлорталидона, метихлортиазида, политиазида, триамтерена, фуросемида, этакриновой кислоты, метолазона, буметанида, индапамида, амилорида и торсемида или их фармацевтически приемлемой соли.

[0043] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется гипертензия. В некоторых вариантах осуществления субъект находится в состоянии задержки жидкости. Например, состояние задержки жидкости может быть обусловлено гипертензией, сердечной недостаточностью или болезнью почек в терминальной стадии.

[0044] Фармацевтические композиции

[0045] Также в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), антагонист минералокортикоида и необязательно антагонист мускариновых рецепторов (MRA) в качестве активных ингредиентов. Активные ингредиенты могут находиться в одной композиции или в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции включают атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно оксибутинин (например, (R)-оксибутинин) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активных ингредиентов.

[0046] Иллюстративные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (NRI) включают селективные NRI, например, амедалин (UK-3540-1), атомоксетин (Strattera), CP-39,332, даледалин (UK-3557-15), эдивоксетин (LY-2216684), эсребоксетин, лорталамин (LM-1404), низоксетин (LY-94,939), ребоксетин (Edronax, Vestra), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946), вилоксазин (Vivalan); и неселективные NRI, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циклазиндол, дезипрамин, десвенлафаксин, дексметилфенидат, диэтилпропион, доксефин, дулоксетин, имипрамин, левомилнаципран, манифаксин (GW-320,659), мапротилин, метилфенидат, милнаципран, нефазодон, нортриптилин, фендиметразин, фенметразин, протриптилин, радафаксин (GW-353,162), тапентадол (Nucynta), тенилоксазин (Lucelan, Metatone) и венлафаксин; и их фармацевтически приемлемые соли.

[0047] В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0048] Иллюстративные антагонисты минералокортикоида включают спиронолактон, эплеренон, канренон, финренон, мексренон, канреновую кислоту, дроспиренон, проренон, апараренон, эсаксеренон и их фармацевтически приемлемые соли.

[0049] В некоторых вариантах осуществления антагонист минералокортикоида

представляет собой спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль.

[0050] Иллюстративные антагонисты мускариновых рецепторов (MRA) включают атропин, пропантелин, бетанехол, солифенадин, дарифенадин, толтеродин, фезотеродин, тропиум, оксибутирин и их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают активностью в отношении рецептора M2. Другие иллюстративные антимускариновые средства включают анизотропин, бензтропин, бипериден, клидиниум, цикримин, дицикломин, дифеманил, дифенидол, этопропазин, гликопирролат, гексоциклиума, изопропамид, мепензолат, метиксен, метскополамин, оксифенциклимин, оксифеноний, проциклидин, скополамин, тридигексетил, тригексифенидил и их фармацевтически приемлемые соли.

[0051] В некоторых вариантах осуществления антагонист мускариновых рецепторов представляет собой оксибутирин, или (R)-оксибутирин или их фармацевтически приемлемую соль. Используемый в данном документе термин (R)-оксибутирин относится к стереоизомеру (R)-оксибутина, практически не содержащему других стереоизомеров оксибутина. В некоторых вариантах осуществления антагонист мускариновых рецепторов представляет собой фезотеродин.

[0052] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит (iv) дополнительное активное средство, которой представляет собой диуретик. Композиция, содержащая (iv) диуретик, может быть с MRA или без него. В некоторых вариантах осуществления диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, бендрофлуметиазида, хлорталидона, метихлортиазида, политиазида, триамтерена, фуросемида, этакриновой кислоты, метолазона, буметанида, индапамида, амилорида и торсемида или их фармацевтически приемлемой соли.

[0053] Фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемое в данном документе выражение «фармацевтически приемлемый носитель» включает солевой раствор, растворители, дисперсионные среды, разбавители, наполнители, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и т. п., совместимых с фармацевтическим введением.

[0054] Активные ингредиенты для применения в настоящем изобретении могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемых солей. Например, в некоторых вариантах осуществления оксибутирин представляет собой хлорид оксибутина. В некоторых вариантах осуществления изобретения (R)-оксибутирин представляет собой хлорид (R)-оксибутина. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин представляет собой атомоксетина гидрохлорид.

[0055] Фармацевтические композиции обычно составляют таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают системное пероральное или трансдермальное введение.

[0056] Способы составления подходящих фармацевтических композиций известны из уровня техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; книги серии Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Например, пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный носитель. В целях перорального терапевтического введения активное(ые) соединение(ия) можно включать вместе со вспомогательными веществами и использовать в форме пилюль, таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой единичную лекарственную форму. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой твердую лекарственную форму, например, таблетку или капсулу.

[0057] Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы могут быть включены в виде части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений схожей природы: связывающее средство, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0058] Системное введение соединений, описанных в данном документе, может также осуществляться трансдермальным способом, например, с помощью пластыря, геля или лосьона, наносимых на кожу. Для трансдермального введения в состав могут быть включены пенетранты, способные проникать через эпидермальный барьер. Такие пенетранты обычно известны из уровня техники. Например, для трансдермального введения активные соединения могут быть составлены в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, обычно известных из уровня техники. Гель и/или лосьон может поставляться в индивидуальных саше или через дозирующий насос, который применяется ежедневно; см., например, Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90.

[0059] В одном варианте осуществления терапевтические соединения получают с

носителями, которые защищают терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, в составе контролируемого высвобождения, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие составы могут быть приготовлены с использованием стандартных методик или получены коммерческим путем, например, от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811.

[0060] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкцией по введению или применению в способах, описанных в данном документе.

[0061] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении состояния, ассоциированного со спадением глоточных дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой апноэ во сне (например, OSA) или храп (например, простой храп). В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая атомoksetин или его фармацевтически приемлемую соль, спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно оксипутинин (например, (R)-оксипутинин) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении апноэ во сне (например, OSA) или храпа (например, простого храпа).

[0062] Наборы и комбинации

[0063] В данном документе также представлен набор, содержащий (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагонист минералокортикоида и необязательно (iii) антагонист мускариновых рецепторов. Например, набор может содержать отдельные фармацевтические композиции, при этом каждая композиция содержит один активный ингредиент. Наборы могут быть использованы для лечения субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей. Различные варианты осуществления наборов будут очевидны из подробного описания, представленного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит дополнительное активное средство, которое представляет собой диуретик (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, хлорталидон, метихлортиазид, политиазид, триамтерен, фуросемид,

этакриновую кислоту, метолазон, буметанид, индапамид, амилорид или торсемид или их фармацевтически приемлемую соль).

[0064] В данном документе также представлен ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), антагонист минералокортикоида и необязательно антагонист мускариновых рецепторов для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей. Кроме того, в данном документе представлена терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагониста минералокортикоида и необязательно (iii) антагониста мускариновых рецепторов для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей. Различные варианты осуществления комбинаций и терапевтических комбинаций будут очевидны из подробного описания, представленного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления наборов и комбинаций настоящего изобретения NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль, и MRA, если присутствует, представляет собой оксибутинин (например, (R)-оксибутинин) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления комбинация или терапевтическая комбинация дополнительно содержит дополнительное активное средство, которое представляет собой диуретик (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, хлорталидон, метихлортиазид, политиазид, триамтерен, фуросемид, этакриновую кислоту, метолазон, буметанид, индапамид, амилорид или торсемид или их фармацевтически приемлемую соль).

ПРИМЕРЫ

[0065] Далее настоящее изобретение будет описано в следующем примере, который не ограничивает объем настоящего изобретения, описанный в формуле изобретения.

[0066] Пример 1. Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование многократных доз в 2 периодах по оценке эффективности и безопасности атомоксетина + спиронолактона в сравнении с атомоксетином у пациентов с OSA и гипертензией.

[0067] Исследование примера 1 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование в 2 периодах у пациентов с умеренной и тяжелой формой OSA. Цель исследования заключается в оценке того, может ли добавление спиронолактона к атомоксетину повысить эффективность в популяции с гипертензией и OSA. Для того чтобы убедиться, что каждый участник соответствует

критериям включения в исследование, будут осуществлены скрининговый визит и полисомнографическое исследование (PSG). Затем каждый участник в случайном порядке в течение 10 ночей будет получать комбинации, состоящие из следующего:

3-дневный вводный период с низкой дозой атомоксетина 40 мг + спиронолактона 25 мг, затем 7-дневный период введения полной дозы атомоксетина 80 мг + спиронолактона 50 мг.

3-дневный вводный период с низкой дозой атомоксетина 40 мг + соответствующего спиронолактону плацебо, затем 7-дневный период введения полной дозы атомоксетина 80 мг + соответствующего спиронолактону плацебо.

Тест WatchPAT и 24-часовой мониторинг ВР будут проводить на дому на 9-й день лечения (6-й день введения полной дозы) в каждом периоде лечения. В стационаре PSG и WatchPAT будут проводить на 10-й день лечения (7-й день введения полной дозы) в каждом периоде лечения. Между двумя периодами лечения предусмотрено по меньшей мере 3 недели периода вымывания.

[0068] Будут использоваться следующие конечные точки.

	Конечные точки
Первичные	● Изменение гипоксической нагрузки (НВ) 4% (в баллах по отношению к изменению АНІ 4%), атомоксетин + спиронолактон по сравнению с атомоксетином
Вторичные	● Изменение АНІ 4% (гипопноэ оценивают по ассоциации с десатурацией 4% O₂), атомоксетин + спиронолактон в сравнении с атомоксетином ● Изменение индекса десатурации кислорода (ODI) ● Общее время с SaO₂ < 90%, ночи с PSG ● Доля участников с ≥ 50% снижением АНІ, гипоксической нагрузки и ODI
Исследуемые	● ESS ● Короткая SAQLI ● PGI-S ● Ухудшение сна согласно PROMIS ● Нарушение сна согласно PROMIS ● Усталость согласно PROMIS ● АНІЗ (гипопноэ оценивают по ассоциации с десатурацией 3% O₂)

	● АНІЗа (гипопноэ оценивают по ассоциации с десатурацией 3% O₂ или пробуждению) ● Конечные точки эндотипа OSA (Vпассивный, Vактивный, мышечная компенсация, усиление петли). ● Параметры сна и пробуждения при PSG ● Сигнал периферической артериальной тонометрии WatchPAT
Конечные точки безопасности	● Физикальное обследование, показатели жизнедеятельности, клиническое лабораторное оценивание ● Спонтанные нежелательные явления, включая период после введения дозы ● Параметры PSG: частота сердечных сокращений, ECG, EEG, оксиметрия ● Кровяное давление ● Масса тела
Сокращения: АНІ = индекс апноэ-гипопноэ; ESS = шкала сонливости Эпворта; SAQLI = индекс качества жизни при апноэ во сне; PGI-S = оценка общего впечатления пациента; ECG = электрокардиограмма; EEG = электроэнцефалограмма; ODI = индекс десатурации кислорода; OSA = обструктивное апноэ сна; PSG = полисомнография; SaO₂ = насыщение кислородом.	

[0069] Пациенты, отвечающие всем критериям включения, будут в случайном порядке получать следующие экспериментальные виды лечения в течение 10 дней, 9 из которых будут осуществлять введение дома, а в последний день будут осуществлять введение в лаборатории перед ночной PSG.

3-дневный вводный период с низкой дозой атомоксетина 40 мг + спиронолактона 25 мг, затем 7-дневный период введения полной дозы атомоксетина 80 мг + спиронолактона 50 мг.

3-дневный вводный период с низкой дозой атомоксетина 40 мг + соответствующего спиронолактону плацебо, затем 7-дневный период введения полной дозы атомоксетина 80 мг + соответствующего спиронолактону плацебо.

[0070] Исследуемое лекарственное средство для первого периода введения дозы выдается пациентам во время визита 2 после рандомизации. Обеспечение исследуемым лекарственным средством предусматривает как 3-дневную вводную дозу, так и 7-дневную полную дозу. Прибор WatchPAT и амбулаторный прибор для измерения кровяного давления аналогичным образом выдают пациентам во время визит 2. Все

неиспользованные исследуемые лекарственные средства, а также приборы WatchPAT и для измерения кровяного давления возвращают во время визита 3. Во время визита 3 исследуемое лекарственное средство и приборы для домашнего использования аналогичным образом выдают на второй период введения дозы, а во время визита 4 аналогичным образом возвращают в место проведения исследования.

[0071] Введение дозы исследуемого лечения будет осуществляться каждый вечер в обычное для пациента время отхода ко сну, как во время ночного приема в домашних условиях, так и во время ночного проведения PSG в стационаре. На 9-й день введения дозы будет проводить домашний мониторинг WatchPAT и 24-часовой мониторинг кровяного давления, при этом персонал из места проведения исследования будет связываться с пациентом по видеосвязи (или голосовой, если видеосвязь невозможна) для оказания помощи и подтверждения правильности использования устройств. Утром пациент снимает WatchPAT, а прибор для 24-часового мониторинга кровяного давления остается в использовании до момента прибытия пациента в клинику для ночной PSG (визит 3 и визит 4).

[0072] Вечером каждого стационарного исследования PSG в перекрестном периоде будут применять инструменты ESS, PGI-S, SAQLI и PROMIS. Вечером после каждого исследования PSG также измеряются показатели жизнедеятельности, включая кровяное давление в положении сидя в трех повторностях, пульс, частоту дыхания и массу. Каждый период лечения будет разделен по меньшей мере 3-недельным периодом вымывания.

[0073] На фигуре 2 показан обзор схемы исследования.

[0074] Для исследуемого лечения непосредственно перед планируемым сном участника принимается таблетка атомоксетина и спиронолактона или соответствующего спиронолактону плацебо. Таблетки спиронолактона и плацебо, а также таблетки атомоксетина будут инкапсулированы с целью маскировки.

Название исследуемого лечения	Атомоксетина гидрохлорид	Спиронолактон	Соответствующее спиронолактону плацебо
Состав дозировки	Капсула	Капсула	Капсула
Уровни дозировки	40 мг и 80 мг	25 мг и 50 мг	Не предусмотрено
Путь введения	Пероральный	Пероральный	Пероральный
Инструкции по введению дозы	1 капсула, вводимая с водой до 240 мл	1 капсула, вводимая с водой до 240 мл	1 капсула, вводимая с водой до 240 мл

[0075] Процедуры и сроки проведения исследования кратко описаны в следующем графике проведения мероприятий (SOA).

График проведения мероприятий

Процедуры	Скрининг		2-сторонний перекрестный период						Оценка в конце исследования
	V1	V2	3-дневный период введения дозы (низкой вводной дозы)	7-дневный ¹ период введения дозы (полной дозы) с последующей лабораторной PSG V3	Вымывание ²	3-дневный период введения дозы (низкой вводной дозы)	7-дневный ¹ период введения дозы (полной дозы) с последующей лабораторной PSG V4	Вымывание ²	
День испытания (окно визитов)	До 4 недель		До 10 недель						До 1 недели после вымывания
Информированное согласие	X								
Демографические данные	X								
Физикальный осмотр	X								
Медицинская история	X								
Тест на беременность ³	X								
Клинические лабораторные тесты	X			X			X		X
ECG 12 отведениях	X								
Стационарное обследование с помощью PSG и WatchPAT ⁴		X		X			X		
Рандомизация		X							
Выдача/возврат исследуемого лекарственного средства и прибора		X		X		X	X		
Исследуемое лечение с помощью HS ⁵			X	X		X	X		

WatchPAT на дому и 24-часовое BP ⁶				X			X		
ESS, короткая SAQLI, PGI-S, ухудшение сна согласно PROMIS, нарушение сна согласно PROMIS, усталость согласно PROMIS ⁷	X			X			X		
Показатели жизнедеятельности ⁸ и вес тела	X	X		X			X		X
Мониторинг AE/SAE			X	X	X	X	X	X	X
Предшествующий/сопутствующий лекарственный препарат	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Сокращения: AE = неблагоприятное событие; BP = кровяное давление; ECG = электрокардиограмма; ESS = шкала сонливости Эпворта; HS = в часы сна; PGI-S = общее впечатление пациента о тяжести OSA; PSG = полисомнография; SAE = тяжелое неблагоприятное событие; SAQLI = индекс качества жизни при апноэ во сне; WOCBP = женщины детородного потенциала; PROMIS = информационная система измерения исходов, сообщаемых пациентами.

¹ До 9 дней, если это необходимо для планирования.

² Каждый период вымывания составляет минимум 21 день.

³ Только WOCBP.

⁴ PSG и WatchPAT использовали вместе в каждую ночь исследования сна в стационаре.

⁵ Исследуемый лекарственный препарат вводили непосредственно перед выключением света.

⁶ Оба прибора включали дома вечером перед проведением PSG в лаборатории; сотрудники участка связываются с пациентами по видеосвязи (или голосовой, если видеосвязь невозможна) во время сна в ночь применения для подтверждения правильного применения.

⁷ Введение в аналогичное время вечером каждой перекрестной PSG, приблизительно через 1 час после поступления.

⁸ Показатели жизнедеятельности включают следующее: кровяное давление в положении сидя в трех повторностях, пульс, частота дыхания; показатели жизнедеятельности по PSG в ночные часы, снятые вечером при поступлении в лабораторию PSG.

[0076] В ходе исследования будет проводиться следующие оценивания.

[0077] Полисомнография. Стандартная ночная запись PSG и интерпретация данных будут проводить в соответствии с руководством по оценке Американской академии медицины сна (AASM). Участникам будут установлены стандартные электроды для PSG. Время выключения света будут устанавливать в соответствии с привычным графиком участников, и оно останется постоянным в течение всех ночных исследований с проведением PSG. Участникам будет предоставлено 8 часов для сна. Все исследования с проведением PSG (включая скрининговую PSG) будут оцениваться технологами PSG в исследовательском центре, информация в отношении лечения для которых является маскированной. Оценку будут проводить в соответствии с критериями руководства по оценке Американской академии медицины сна.

[0078] WatchPAT. Стандартную запись WatchPAT будут проводить дома и в лаборатории на PSG V2, V3 и V4 в соответствии с рекомендациями по клинической практике AASM HSAT для взрослых с OSA. Участники будут оснащены стандартным устройством WatchPAT и датчиками (пальцевым зондом и датчиком храпа/положения тела). Участники будут спать дома, как обычно, а в лаборатории также будут оснащены инструментом для полной PSG. Все исследования с WatchPAT будут оцениваться технологами в исследовательском центре, информация в отношении лечения для которых является маскированной. Оценивание будут проводить в соответствии с валидированными, научно обоснованными рекомендациями. WatchPAT представляет собой тест на апноэ во сне, при котором используется сигнал периферической артерии (PAT). Он измеряет до 7 каналов (сигнал PAT, частоту сердечных сокращений, оксиметрию, актиграфию, положение тела, храп и движение грудной клетки) через 3 точки контакта. WatchPAT позволяет определять AHI, AHIc, RDI и ODI на основе времени истинного сна и стадийности сна. WatchPAT прошел клиническую валидацию и имеет 89% корреляцию с PSG. WatchPAT является зарегистрированной торговой маркой компании Itamar Medical Ltd.

[0079] Дополнительные оценки будут включать безопасность, физикальные обследования, показатели жизнедеятельности, электрокардиограммы, лабораторные оценки клинической безопасности, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0080] Следует учитывать, что хотя настоящее изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) антагониста минералокортикоида.
2. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI).
3. Способ по п. 2, в котором NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и вилоксазина или их фармацевтически приемлемой соли.
4. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли.
5. Способ по п. 1, в котором NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли.
6. Способ по п. 5, в котором NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.
7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором антагонист минералокортикоида выбран из группы, состоящей из спиронолактона, эплеренона, канренона, финеренона, мексренона, канреновой кислоты, дроспиренона, проренона, апараренона и эсаксеренона или фармацевтически приемлемой соли.
8. Способ по п. 7, в котором антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль.
9. Способ по п. 8, в котором антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон.
10. Способ по любому из пп. 1-9, дополнительно включающий введение субъекту (iii) антагониста мускариновых рецепторов (MRA).

11. Способ по п. 10, в котором MRA выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтеролина, фезотеролина, траспиума и оксибутинина или их фармацевтически приемлемой соли.
12. Способ по п. 10, в котором MRA выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила или их фармацевтически приемлемой соли.
13. Способ по п. 11, в котором MRA представляет собой оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.
14. Способ по п. 13, в котором MRA представляет собой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.
15. Способ по любому из пп. 1-14, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного активного средства, которое представляет собой диуретик.
16. Способ по п. 15, в котором диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, бендрофлуметиазида, хлорталидона, метихлортиазида, политиазида, триамтерена, фуросемида, этакриновой кислоты, метолазона, буметанида, индапамида, амилорида и торсемида или их фармацевтически приемлемой соли.
17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 мг до около 200 мг.
18. Способ по п. 17 в котором атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 25 мг до около 100 мг.
19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 10 мг до около 100 мг.
20. Способ по п. 19, в котором спиронолактон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 мг до около 80 мг.
21. Способ по любому из пп. 10-20, в котором оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 мг до около 15 мг.
22. Способ по п. 21, в котором оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 2 мг до около 10 мг.
23. Способ по любому из пп. 10-20, в котором (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг.
24. Способ по п. 23, в котором (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 1 мг до около 5 мг.

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором NRI и антагонист минералокортикоида вводят в одной композиции.
26. Способ по любому из пп. 10-25, в котором NRI, MRA и антагонист минералокортикоида вводят в одной композиции.
27. Способ по п. 25 или п. 26, в котором одна композиция представляет собой форму для перорального введения.
28. Способ по п. 27, в котором форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.
29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне.
30. Способ по п. 29, в котором состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой обструктивное апноэ во сне (OSA).
31. Способ по любому из пп. 1-28, в котором состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой храп.
32. Способ по п. 31 в котором состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой простой храп.
33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором субъект находится в состоянии неясного сознания, таком как сон.
34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором у субъекта имеется гипертензия.
35. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) антагонист минералокортикоида в фармацевтически приемлемом носителе.
36. Композиция по п. 35, в которой NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI).
37. Композиция по п. 36, в которой NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически приемлемой соли.
38. Композиция по п. 35, в которой NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически

приемлемой соли.

39. Композиция по п. 35, в которой NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Композиция по п. 39, в которой NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

41. Композиция по любому из пп. 35-40, в которой антагонист минералокортикоида выбран из группы, состоящей из спиронолактона, эплеренона, канренона, финеренона, мексренона, канреновой кислоты, дроспиренона, проренона, апараренона и эсаксеренона или фармацевтически приемлемой соли.

42. Композиция по п. 41, в которой антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон или их фармацевтически приемлемую соль.

43. Композиция по п. 42, в которой антагонист минералокортикоида представляет собой спиронолактон.

44. Композиция по любому из пп. 35-43, дополнительно содержащая (iii) антагонист мускариновых рецепторов (MRA).

45. Композиция по п. 44, в которой MRA выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтеролина, фезотеролина, тропиума и оксибутинина или их фармацевтически приемлемой соли.

46. Композиция по п. 44, в которой MRA выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила или их фармацевтически приемлемой соли.

47. Композиция по п. 45, в которой MRA представляет собой оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.

48. Композиция по п. 47, в которой MRA представляет собой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Композиция по любому из пп. 35-48, дополнительно содержащая дополнительное активное средство, которое представляет собой диуретик.

50. Композиция по п. 49, в которой диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, бендрофлуметиазида, хлорталидона, метихлортиазида, политиазида, триамтерена, фуросемида, этакриновой кислоты, метолазона, буметанида, индапамида, амилорида и торсемида или их фармацевтически приемлемой соли.

51. Композиция по любому из пп. 35-50, в которой атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 20 мг до около 200 мг.
52. Композиция по п. 51, в которой атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 25 мг до около 100 мг.
53. Композиция по любому из пп. 35-52, в которой спиронолактон или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 10 мг до около 100 мг.
54. Композиция по п. 53, в которой спиронолактон или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 20 мг до около 80 мг.
55. Композиция по любому из пп. 44-54, в которой оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 1 мг до около 15 мг.
56. Композиция по п. 55, в которой оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 2 мг до около 10 мг.
57. Композиция по любому из пп. 44-54, в которой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 0,5 мг до около 10 мг.
58. Композиция по п. 57, в которой (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 1 мг до около 5 мг.
59. Композиция по любому из пп. 35-58, в которой NRI и антагонист минералокортикоида составлены в одной композиции.
60. Композиция по любому из пп. 44-59, в которой NRI, MRA и антагонист минералокортикоида составлены в одной композиции.
61. Композиция по п. 59 или п. 60, при этом одна композиция представляет собой форму для перорального введения.
62. Композиция по п. 61, в которой форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.
63. Композиция по любому из пп. 35-62 для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.
64. Композиция для применения по п. 63, при этом состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне.
65. Композиция для применения по п. 64, при этом состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой обструктивное апноэ во сне

(OSA).

66. Композиция для применения по п. 63, при этом состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой храп.

67. Композиция для применения по п. 66, при этом состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей, представляет собой простой храп.

68. Композиция для применения по любому из пп. 63-67, при этом субъект находится в состоянии неясного сознания, таком как сон.

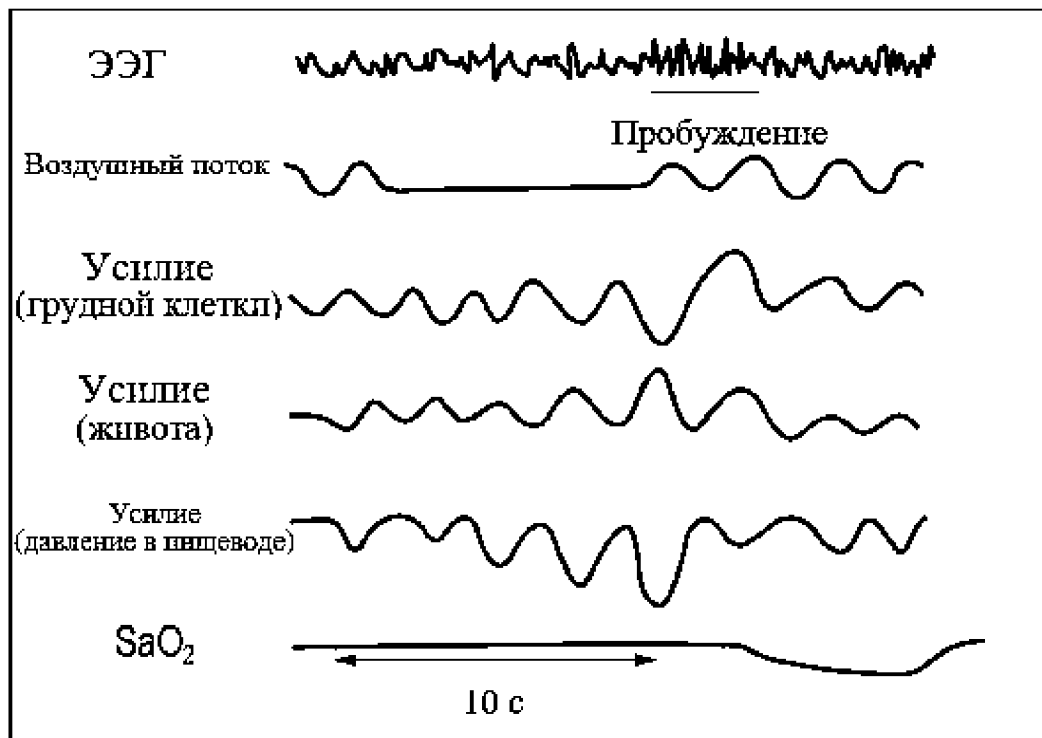
69. Композиция для применения по любому из пп. 63-68, при этом у субъекта имеется гипертензия.

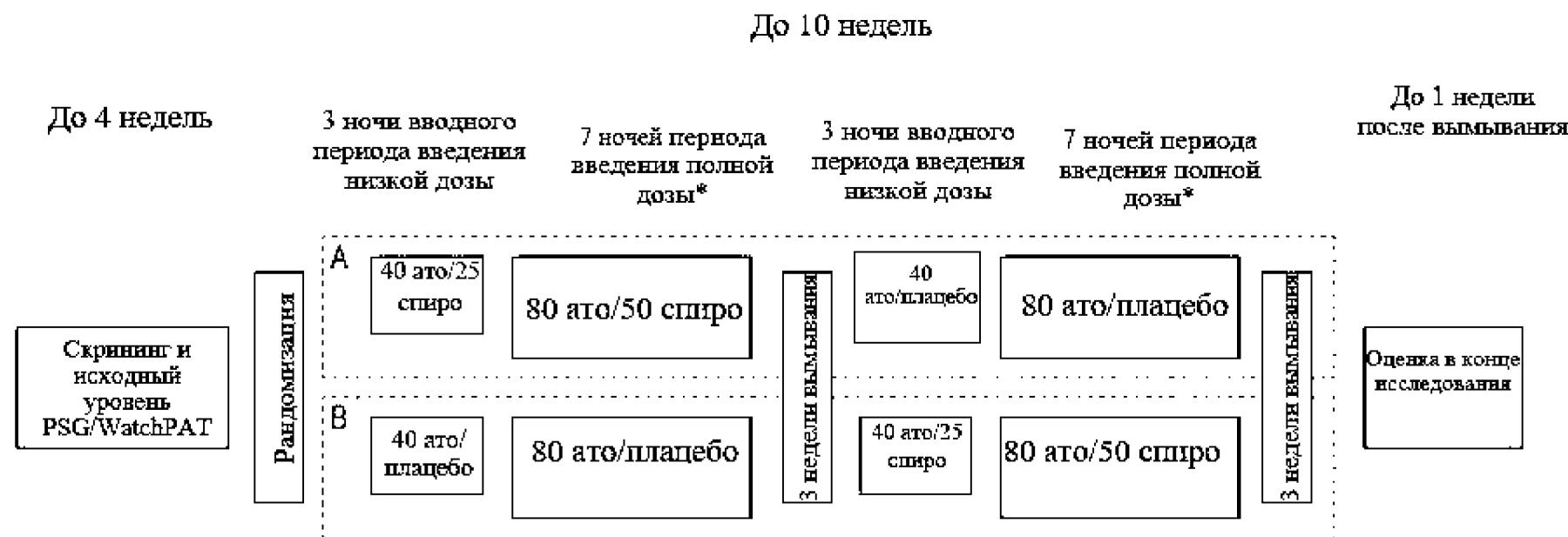
70. Набор, содержащий (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагонист минералокортикоида и необязательно (iii) антагонист мускариновых рецепторов (MRA).

71. Набор по п. 70 для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.

72. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), антагонист минералокортикоида и необязательно антагонист мускариновых рецепторов (MRA) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.

73. Терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагониста минералокортикоида и необязательно (iii) антагониста мускариновых рецепторов (MRA) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное со спадением глоточных дыхательных путей.

*Фиг. 1*



*Ночь 6 введения полной дозы = WatchPAT и 24-часовой мониторинг ВР на дому; ночь 7 введения полной дозы = PST в лаборатории и WatchPAT.

Окончание 24-часового мониторинга ВР.

PSG = полисомнография, ато = атомоксетин, спиро = спиронолактон, ВР = кровяное давление

Фиг. 2