

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047115**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.03

(21) Номер заявки
202091597

(22) Дата подачи заявки
2019.01.30

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ СНА**

(31) **62/623,892**

(32) **2018.01.30**

(33) **US**

(43) **2020.10.22**

(86) **PCT/US2019/015781**

(87) **WO 2019/152475 2019.08.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АПНИМЕД, ИНК. (ДЕЛАВЭР) (US)

(72) Изобретатель:
**Миллер Лоуренс Дж., Воль Барри,
Лунсманн Уолтер Дж. (US)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) Anonymous: "Atomoxetine and Oxybutynin in Obstructive Sleep Apnea - NCT02908529 version of 17 January 2018", 19 January 2018 (2018-01-19), XP055584738, Retrieved from the Internet:URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02908529?

A=3&B=3&C=merged#StudyPageTop[retrieved on 2019-04-30], the whole document

WO-A2-0162236
WO-A2-03039436

BART SANGAL R ET AL.: "Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness", SLEEP MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 5, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 506-510, XP022762505, ISSN: 1389-9457, DOI: 10.1016/J.SLEEP.2007.07.013[retrieved on 2008-06-20]page 509, left-hand column, paragraph 2
WO-A1-2018200775

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, AMERICAN THORACIC SOCIETY, UNITED STATES, 5 November 2018 (2018-11-05), pages 1-45, XP009512878, ISSN: 1535-4970, DOI: 10.1164/RCCM.201808-14930C, the whole document

(57) В общем, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим (R)-оксибутинин и ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI), и к способам лечения апноэ сна, включающим введение (R)-оксибутинина и ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI). В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин.

B1

047115

047115 B1

Перекрестные ссылки на родственную заявку

Согласно статье 35 U.S.C. § 119(e) изобретение претендует на приоритет предварительной патентной заявки US 62/623892, поданной 30 января 2018 г. Содержание этой предварительной заявки рассматривается как часть настоящего изобретения и, таким образом, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим (R)-оксибутинин и ингибитор обратного захвата норадреналина (также называемого норэпинефрином) (англ. norepinephrine reuptake inhibitor, сокращенно NRI), и к способам лечения апноэ (остановки дыхания) во сне, включающим введение (R)-оксибутина и ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI).

Предшествующий уровень техники

Синдром обструктивного апноэ сна (или синдром остановки дыхания во сне, англ. Obstructive Sleep Apnea, сокращенно OSA) является распространенным нарушением, вызываемым коллапсом фарингеальных (верхних) дыхательных путей во время сна. OSA может оказывать серьезное негативное влияние на здоровье.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина.

Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (англ. norepinephrine selective reuptake inhibitor, сокр. NSRI). В некоторых вариантах осуществления NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина (amedalin), атомоксетина, CP-39,332, даледалина (daledalin), эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (англ. norepinephrine non-selective reuptake inhibitor, сокр. 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, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина. В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 20 до приблизительно 100 мг (например, от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг). В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин содержится в препарате с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин содержится в препарате с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг. Например, (R)-оксибутинин может содержаться в препарате с немедленным высвобождением, и его вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 мг. Или, например, (R)-оксибутинин может содержаться в препарате с замедленным высвобождением, и он может быть введен в дозировке, составляющей от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой апноэ сна или простой храп. Например, состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, может представлять собой синдром обструктивного апноэ сна (OSA). В некоторых вариантах осуществления субъект находится не в полностью сознательном состоянии (например, во сне). В некоторых вариантах осуществления NRI и (R)-оксибутинин вводят в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления указанная одна композиция представляет собой лекарственную форму для перорального введения (например, сироп, пилюлю, таблетку, драже, капсулу или пластырь).

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей: (i) ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) по существу энантимерно чистый (R)-оксибутинин в фармацевтически приемлемом носителе.

Варианты осуществления этого аспекта изобретения могут включать один или более следующих необязательных признаков. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI). В некоторых вариантах осуществления NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина (amedalin), атомоксетина, CP-39,332, даледалина (daledalin), эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (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, протриптилина, радафаксина, та-

пентадола, тенилоксазина и венлафаксина. В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин. В некоторых вариантах осуществления атомоксетин присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 20 до приблизительно 100 мг (например, от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг). В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин содержится в препарате с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин содержится в препарате с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления (R)-оксибутинин присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг. Например, (R)-оксибутинин может содержаться в препарате с немедленным высвобождением и может присутствовать в количестве, составляющем от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 мг. Или, например, (R)-оксибутинин может содержаться в препарате с замедленным высвобождением и может присутствовать в количестве, составляющем от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в лечении субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой апноэ сна или простой храп. В некоторых вариантах осуществления состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой синдром обструктивного апноэ сна (OSA). В некоторых вариантах осуществления субъект находится не в полностью сознательном состоянии (например, во сне).

Другой аспект изобретения относится к ингибитору обратного захвата норадреналина (NRI) и по существу энантиомерно чистому (R)-оксибутинину, которые применяют при лечении субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей.

Другой аспект изобретения относится к набору, включающему ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и по существу энантиомерно чистый (R)-оксибутинин. В некоторых вариантах осуществления набор предназначен для применения при лечении субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, употребляемые в настоящей работе, имеют значения, обычно приписываемые им специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящей работе рассмотрены способы и материалы, подходящие для осуществления настоящего изобретения; однако также могут быть применены другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Упомянутые материалы, способы и примеры приведены для иллюстрации изобретения и не имеют ограничивающего значения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, данные баз данных и другие справочные материалы, упоминаемые в настоящей работе, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае конфликта приоритет имеют сведения, изложенные в настоящей работе, включая определения.

Другие признаки и полезные эффекты изобретения станут очевидны после прочтения приведенного ниже описания, сопровождаемого графическими материалами, и пунктов формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Следующие графические материалы приведены для иллюстрации изобретения и не ограничивают объем заявляемого изобретения.

На фигуре представлена графическая иллюстрация обструктивного апноэ. Верхняя дорожка представляет собой электроэнцефалограмму (ЭЭГ), полученную во сне. Следующая дорожка изображает поток воздуха. Следующие три дорожки показывают усилие при дыхании, определяемое при движении грудной клетки и брюшной области, и изменения пищевода давления, и все эти параметры отражают сокращение дыхательной мускулатуры. Последняя дорожка показывает насыщение оксигемоглобином.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Область фарингеальных (верхних) дыхательных путей в организме человека не имеет ни костной, ни хрящевой опоры, и она удерживается в открытом состоянии мускулатурой. Во время сна эта мускулатура расслабляется, и глотка может закрываться, что приводит к перекрытию доступа воздуха. Как показано на фигуре, усилие при дыхании постепенно увеличивается в попытке преодолеть создаваемое затруднение, что показывает повышение изменения давления в пищеводе. В результате сокращения диафрагмы в противодействие смыкающихся дыхательных путей движения грудной клетки и брюшной области происходят в противоположном направлении, что приводит к выпячиванию брюшной стенки наружу и вдавливанию стенки грудной клетки вовнутрь.

Повышение усилия, требуемого для дыхания, приводит к переходу в бодрствующее состояние, что регистрируется на ЭЭГ (фигура), и приводит открытию дыхательных путей и возобновлению нормального дыхания. Прекращение доступа воздуха при остановке дыхания также вызывает гипоксию, которая проявляется в виде падения насыщения оксигемоглобином (фигура). Тяжесть состояния обычно измеряют, используя индекс апноэ-гипопноэ (англ. apnea-hypopnea index, сокр. АНІ), который представляет собой комбинированное среднее количество событий апноэ (прекращение дыхания по меньшей мере на десять секунд) и событий гипопноэ (снижение потока воздуха и насыщения кислородом), происходящих за один час сна (Ruehland с соавт., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index (Новые критерии AASM (American Academy of Sleep Medicine) для оценки гипопноэ:

Влияние на индекс апноэ-гиппноэ). SLEEP 2009; 32(2): 150-157).

Если применяют строгое определение OSA (AHI > 15 событий в час или AHI > 5 событий в час при дневной сонливости), то оцениваемый уровень распространенности составляет приблизительно 15 процентов мужчин и 5 процентов женщин. По оценкам, 30 миллионов человек в США страдают OSA, из которых диагноз подтвержден у приблизительно 6 миллионов человек. По всей видимости, уровень распространенности OSA в США повышается из-за старения нации и увеличения частоты встречаемости ожирения. OSA связан с основными сопутствующими патологиями и приводит к экономическим затратам, которые включают: гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, автомобильные аварии, несчастные случаи на производстве и усталость/потери производительности (Young с соавт., WMJ 2009; 108:246; Peppard с соавт., Am. J. Epidemiol. 2013; 177:1006).

Ведущей терапией, имеющейся в настоящее время, является создание положительного постоянного давления в дыхательных путях (англ. continuous positive airway pressure, сокр. CPAP). Терапия CPAP эффективна буквально для всех пациентов, и приблизительно 85% диагностированных пациентов прописывают CPAP, но соблюдение режима терапии не является удовлетворительным. Пациенты находят CPAP некомфортным и часто невыносимым; по меньшей мере 30% пациентов (до 80%) регулярно не соблюдают режим терапии и, таким образом, не лечатся (Weaver, Proc. Am. Thorac. Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). Другие способы лечения, имеющие различную успешность, включают устройства, помещаемые в ротовую полость (10%), и хирургическое вмешательство (5%), но ни один из них не оказывается эффективным для общей массы населения. К настоящему времени также не найдено эффективной фармакологической терапии.

Поиск медикаментов для активации фарингеальной мускулатуры у спящих людей не имеет обнадеживающих результатов; такие средства, как ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и седативные препараты исследовали на людях, и было показано, что они не снижают тяжесть состояния OSA. См., например, Proia, Hudgel, Chest. 1991 Aug; 100(2):416-21; Brownell с соавт., N. Engl. J Med. 1982, 307:1037-1042; Sangal с соавт., Sleep Med. 2008 Jul.; 9(5):506-10. Epub. 2007 Sep. 27; Marshall с соавт. p. 2008 Jun.; 31(6):824-31; Eckert с соавт., Clin. Sci. (Lond). 2011 Jun.; 120 (12); 505-14; Taranto-Montemurro с соавт., Sleep 2017 Feb. 1; 40(2).

Способы лечения.

Способы, рассмотрены в настоящей работе, включают способы лечения нарушений, связанных с коллапсом мускулатуры фарингеальных дыхательных путей во время сна. В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ сна (OSA) или простой храп. В общем, способы включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и по существу энантиомерно чистого (R)-оксибутина, как известно в данной области техники и/или рассмотрено в настоящей работе, субъекту, нуждающемуся в таком лечении, или субъекту, который, как было установлено, нуждается в таком лечении.

В настоящем контексте термин "лечение" означает облегчение по меньшей мере одного симптома нарушения, связанного с коллапсом фарингеальных дыхательных путей. Часто коллапс фарингеальных дыхательных путей во время сна приводит к храпу и/или прерыванию дыхания (апноэ или гиппноэ), переходу в бодрствующее состояние и снижению насыщения кислородом (гипоксемия); таким образом, лечение может приводить к снижению храпа, уменьшению апноэ/гиппноэ, снижению прерывистости сна и уменьшению гипоксемии. Введение терапевтически эффективного количества соединений, рассмотренных в настоящей работе, с целью лечения субъекта, страдающего OSA, приводит к снижению AHI.

Эффективное количество может быть введено за одно или более введений, нанесений или дозировок. Композиции могут быть введены с частотой от одного или более раз в сутки до одного или более раз в неделю, включая введение через сутки. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят ежедневно. Специалистам должно быть понятно, что эффективность лечения субъекта зависит от некоторых факторов, которые могут влиять на дозировку и режим дозирования, которые включают, без ограничений, тяжесть заболевания или нарушения, принимаемые ранее терапии, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством терапевтических соединений, рассмотренных в настоящей работе, может включать однократное лечение или серийное лечение.

Дозировка, токсичность и терапевтическая эффективность терапевтических соединений (т.е. NRI и (R)-оксибутина в одной композиции или в виде отдельных композиций) могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на подопытных животных, например, с целью определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз, оказывающих токсическое и терапевтическое влияние, представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD50/ED50.

Данные, полученные из анализа клеточных культур и опытов с животными, могут быть использованы для определения диапазона дозировок для людей. Предпочтительно дозировки таких соединений находятся в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED50 с малой или отсутст-

вующей токсичностью. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне и зависеть от применяемого типа лекарственной формы и способа введения. Для любого соединения, применяемого в способе согласно изобретению, терапевтически эффективная дозировка может быть изначально определена из анализа клеточных культур. Дозировка может быть определена в опытах с животными, в которых определяют диапазон циркулирующей концентрации в плазме, который включает IC50 (т.е. концентрацию испытуемого соединения при снижении максимальных симптомов на 50%), определенную в клеточной культуре. Эта информация может быть использована для более точного определения полезных дозровок для человека. Могут быть измерены концентрации соединения в плазме крови, например, способом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозировки атомоксетина, составляющей от 20 до 100 мг (или эквивалентной дозировки другого NRI), и дозировки (R)-оксибутина, составляющей от 2 до 15 мг. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 75 мг атомоксетина/6 мг (R)-оксибутина, 75 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина, 75 мг атомоксетина/4,5 мг (R)-оксибутина, 50 мг атомоксетина/4 мг (R)-оксибутина или 25 мг атомоксетина/3 мг (R)-оксибутина, например, за 15-60 минут, например, за 15-25, 20-30 или 20-45 минут до отхода ко сну.

Фармацевтические композиции и способы введения

Способы, рассмотренные в настоящей работе, включают применение фармацевтических композиций, включающих в качестве активных ингредиентов ингибитор обратного захвата норадреналина и по существу энантимерно чистый (R)-оксибутилин. Ингибитор обратного захвата норадреналина и (R)-оксибутилин могут быть введены в одной композиции или отдельных композициях.

Примеры ингибиторов обратного захвата норадреналина (NRI) включают селективные NRI: амедалин (amedalin) (UK-3540-1), атомоксетин (страттеру), CP-39,332, даледалин (daledalin) (UK-3557-15), эдивоксетин (LY-2216684), эребоксетин, лорталамин (LM-1404), низоксетин (LY-94,939), ребоксетин (эдронакс, вестра (vestra)), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946), виллоксазин (вивалан); неселективные NRI включают: амитриптилин, амоксапин, бупропион, циклазидол, 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 (нущинта), тилоксазин (луцелан (lucelan), метатон (metatone)) и венлафаксин.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норадреналина представляет собой атомоксетин.

(R)-оксибутилин представляет собой антимускариновое лекарственное средство. Он является (R)-энантиомером оксибутина. Композиция, включающая по существу энантимерно чистый (R)-оксибутилин, рассмотренная в настоящей работе, включает энантиомерный избыток (R)-оксибутина по отношению к его парному энантиомеру (т.е. (S)-оксибутину). Энантиомерный избыток по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина может составлять ≥ 80 , ≥ 90 , ≥ 95 , ≥ 98 , ≥ 99 , $\geq 99,5$, $\geq 99,8$ или $\geq 99,9\%$.

Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Согласно изобретению, термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает физиологический солевой раствор, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и подобные вещества, совместимые с введением фармацевтических средств. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения, например, снотворные средства, включающие золпидем, эзопиклон, бензодиазепины, габапентин, тиагабин и ксирем. В некоторых вариантах осуществления пациенты, страдающие OSA, имеют низкий порог перехода в бодрствующее состояние, что может быть дополнительно усугублено вводимым ингибитором норадреналина. В тех вариантах осуществления, в которых пациенты имеют низкий порог перехода в бодрствующее состояние, вызванный или усугубленный применением одного или более ингибиторов норадреналина (например, атомоксетином), в качестве дополнительного активного соединения может быть применено снотворное средство, которое позволяет повысить порог перехода в бодрствующее состояние у пациента, страдающего OSA, коллапсом фарингеальных дыхательных путей или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления порог перехода пациента в бодрствующее состояние может быть определен способом полисомнографии (англ. polysomnography, сокр. PSG). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает один или более ингибиторов обратного захвата норадреналина, по существу энантимерно чистый (R)-оксибутилин и снотворное средство. Некоторые варианты осуществления относятся к способу лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI), (ii) по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина и (iii) снотворного средства. Признаки композиции и способа, рассмотренные в настоящей работе, могут быть применены в любой комбинации с вариантами осуществления, включающими снотворное средство.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозировки атомоксетина, со-

ставляющей от 20 до 100 мг (или эквивалентной дозировки другого NRI), дозировки (R)-оксибутина, составляющей от 2 до 15 мг, и дозировки золпидема, составляющей от 0,5 до 15 мг (или эквивалентной дозировки другого снотворного средства). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 75 мг атомоксетина/6 мг (R)-оксибутина/10 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/5 мг (R)-оксибутина/10 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/4,5 мг (R)-оксибутина/5 мг золпидема, 50 мг атомоксетина/4 мг (R)-оксибутина/3,5 мг золпидема или 25 мг атомоксетина/3 мг (R)-оксибутина/1,75 мг золпидема, например, 15-60, например, за 15-25, 20-30 или 20-45 минут до отхода ко сну. В некоторых вариантах осуществления снотворное средство присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,5 мг или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,75 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI), по существу энантимерно чистый (R)-оксибутинин и снотворное средство вводят в одной композиции, например, перорально, в виде сиропа, пилюли, таблетки, капсулы или пластыря.

Фармацевтические композиции обычно готовят таким образом, чтобы они были совместимы с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают системное пероральное или трансдермальное введение.

Способы получения подходящих фармацевтических композиций известны в данной области техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., 2005, и книги серии Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Например, композиции для перорального введения обычно включают инертный разбавитель или съедобный носитель. Для перорального терапевтического введения активное соединение (соединения) может быть скомбинировано со вспомогательными веществами и применено в виде пилюль, таблеток, драже или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя. Фармацевтически совместимые связующие вещества и/или вспомогательные материалы могут быть включены в виде части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, драже и подобные изделия могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; вещество для улучшения распадаемости таблеток, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный оксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин, или вкусовую добавку, такую как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая вкусовая добавка.

Системное введение одного или обоих соединений, рассмотренных в настоящей работе (т.е. одного или обоих из названных веществ: ингибитора обратного захвата норадреналина и по существу энантимерно чистого (R)-оксибутина), также может быть трансдермальным, например, с помощью пластыря, геля или лосьона, которые наносят на кожу. Для трансдермального введения в препарат могут быть добавлены вещества, способствующие проникновению через эпидермальный барьер. Вещества, способствующие проникновению, в целом, известны в данной области техники. Например, для трансдермального введения активные соединения могут быть добавлены в препараты типа мазей, бальзамов, гелей или кремов, общеизвестных в данной области техники. Гель и/или лосьон может быть предоставлен в индивидуальных упаковках или подан из дозирующего насоса, который используют ежедневно; см., например, Sohn с соавт., Ther. Adv. Urol. 2016 Apr. 8(2): 83-90.

В одном из вариантов осуществления терапевтические соединения вводят в носители, которые защищают терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, получая, например, препараты с контролируемым высвобождением, включающие имплантируемые устройства и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть применены биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэферы и полимолочная кислота. Такие препараты могут быть получены с помощью стандартных методик или предоставлены коммерчески, например, Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также могут быть применены липосомальные суспензии. Они могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, например, как рассмотрено в патенте US 4522811.

В способе, рассмотренном в настоящей работе, фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку или диспенсер вместе с инструкциями для введения или применения.

Описание примеров осуществления изобретения

Ниже изобретение дополнительно раскрыто с помощью приведенных примеров, которые не ограничивают объем изобретения, определяемый пунктами формулы изобретения.

Пример 1.

Пилотное исследование.

В пилотном исследовании определяли воздействие селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, т.е. атомоксетина в количестве 80 мг, в комбинации с антиму斯卡риновым лекарственным средством, т.е. (R)-оксибутином в количестве 5 мг, на активность подбородочно-язычной мышцы у

здоровых людей.

Первой группе пациентов вводили комбинацию 80 мг атомоксетина и 5 мг (R)-оксибутинина. Второй группе пациентов вводили плацебо. Активность подбородочно-язычной мышцы (величина EMG_{GG} , (от англ. electromyogram, что означает электромиограмма) количественно определяемая как процент от максимума) измеряли в спокойном бодрствующем состоянии. Измеряли каждый пик EMG_{GG} одиночного дыхания, графически составляя зависимость от величины соответствующего надгортанного давления. Кроме того, измеряли EMG_{GG} во время стабильной фазы сна с медленным движением глаз (англ. non-rapid eye movement sleep, сокращенно NREM).

Ожидается, что будет наблюдаться варьирующееся, но определенное снижение активности EMG_{GG} во время сна в ночь введения плацебо и, напротив, при введении пациентам атомоксетина + (R)-оксибутинина, связанное со сном снижение активности фарингеальной мускулатуры будет частично или полностью устранено.

Ожидается, что по сравнению с плацебо введение испытуемых лекарственных средств приведет к более высокой активности EMG_{GG} во время фазы сна NREM. Также ожидается, что введение испытуемых лекарственных средств будет оказывать эффективное воздействие во время фазы сна с быстрым движением глаз (англ. rapid eye movement sleep, сокращенно REM) у субъектов, имеющих фазу сна REM.

Пример 2.

Перекрестное исследование.

Выполняют плацебо-контролируемое, двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование пациентов-людей, страдающих OSA. Участники получают терапию (атомоксетин 80 мг + (R)-оксибутинин 5 мг) или плацебо в рандомизированном порядке за 30 минут до сна. Ожидается, что комбинация атомоксетина и (R)-оксибутинина снижает индекс апноэ-гипопноэ, и у всех пациентов ожидается облегчения тяжести состояния OSA. Дополнительные ожидаемые полезные эффекты включают: улучшение ответной реакции подбородочно-язычной мускулатуры на повышение активности дыхательного центра, повышение активности мускулатуры верхних дыхательных путей, улучшение вентиляции, повышение концентрации кислорода (SaO_2), увеличение общего времени сна и улучшение качества сна.

Цитируемая литература.

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

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.
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.
6. Kubin L, Davies RO, Pack AI. Control of Upper Airway Motoneurons During REM Sleep. *News Physiol Sci* 1998;13:91-7.
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.
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.
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.
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.
11. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100:416-21.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 1995; 96:1897-1904.
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.
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.
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.
24. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.

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.
26. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994; 344:643-645.
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.
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.
29. Findley LI, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138:337-340.
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. Physiol.* 2012; 590:1199-1211.
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.
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.

Другие варианты осуществления.

Следует понимать, что, несмотря на то, что изобретение было раскрыто с помощью представленного подробного описания, предлагаемое описание приведено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом, определяемым прилагаемыми пунктами формулы изобретения. Другие аспекты, полезные эффекты и модификации определяются объемом, определяемым пунктами формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества комбинации (i) атомоксетина и (ii) по существу энантиомерно чистого (R)-оксибутина, причем энантиомерный избыток (R)-оксибутина по отношению к его парному энантиомеру составляет 90% или больше.
2. Способ по п.1, в котором атомоксетин вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 20 до приблизительно 100 мг.
3. Способ по п.2, в котором атомоксетин вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг.
4. Способ по п.1, в котором (R)-оксибутинин находится в препарате с немедленным высвобождением.
5. Способ по п.1, в котором (R)-оксибутинин находится в препарате с замедленным высвобождением.
6. Способ по п.1, в котором (R)-оксибутинин вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 2 до приблизительно 15 мг.
7. Способ по п.6, в котором (R)-оксибутинин находится в препарате с немедленным высвобождением, и его вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 2,5 до приблизительно 10 мг.
8. Способ по п.6, в котором (R)-оксибутинин находится в препарате с замедленным высвобождением, и его вводят в дозировке, составляющей от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг.
9. Способ по любому из пп.1-8, в котором состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне или простой храп.
10. Способ по п.9, в котором состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей,

представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA).

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором субъект находится в не полностью сознательном состоянии.

12. Способ по п.11, в котором не полностью сознательное состояние представляет собой сон.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором атомоксетин и (R)-оксибутинин вводят в одной композиции.

14. Способ по п.13, в котором указанная одна композиция представляет собой лекарственную форму для перорального введения.

15. Способ по п.14, в котором лекарственная форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, драже, капсулу или пластырь.

16. Применение фармацевтической композиции, содержащей (i) атомоксетин, (ii) по существу энантиомерно чистый (R)-оксибутинин и (iii) фармацевтически приемлемый носитель, для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, причем энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 90% или больше.

17. Применение по п.16, где состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой апноэ во сне или простой храп.

18. Применение по п.17, где состояние, связанное с коллапсом фарингеальных дыхательных путей, представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA).

19. Применение по любому из пп.16-18, где субъект находится в не полностью сознательном состоянии.

20. Применение по п.19, где не полностью сознательное состояние представляет собой сон.

21. Применение по любому из пп.16-20, где атомоксетин в композиции присутствует в количестве от примерно 20 до примерно 100 мг.

22. Применение по любому из пп.16-21, где (R)-оксибутинин в композиции присутствует в количестве от примерно 2 до примерно 15 мг.

23. Способ лечения обструктивного апноэ во сне у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий снижение индекса апноэ-гиппноэ (АHI) у субъекта путем создания циркулирующей концентрации атомоксетина и по существу энантиомерно чистого (R)-оксибутинина у субъекта, что приводит к снижению АHI, при этом энантиомерный избыток (R)-оксибутинина относительно его парного энантиомера составляет 90% или больше.

24. Способ лечения обструктивного апноэ во сне у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей: первый активный ингредиент, второй активный ингредиент и одно или больше фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; причем первый активный ингредиент содержит атомоксетин, а второй активный ингредиент содержит (R)-оксибутинин, и причем (R)-оксибутинин является по существу энантиомерно чистым, и энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 90% или больше.

25. Способ по любому из пп.1-15 или 23, 24, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 95% или больше.

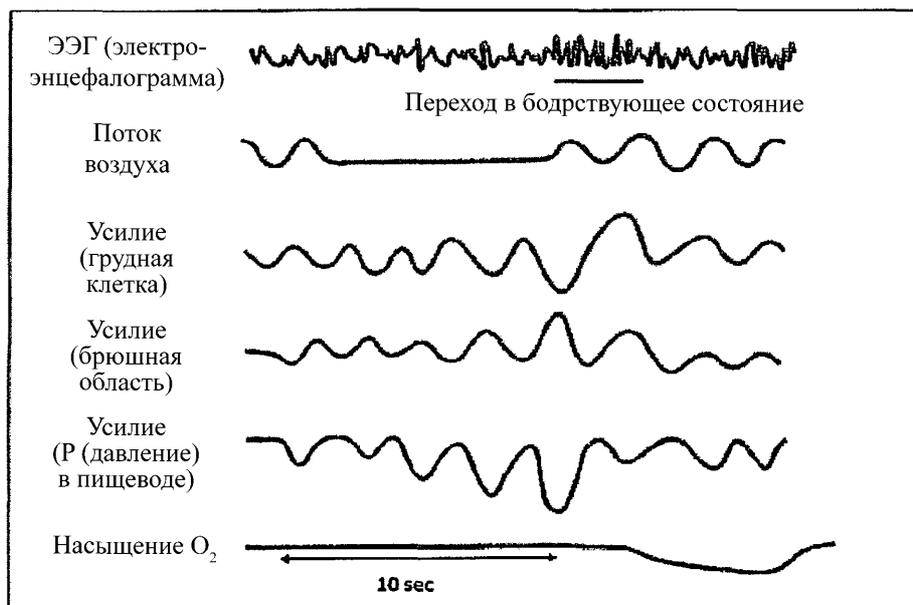
26. Способ по любому из пп.1-15 или 23, 24, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 98% или больше.

27. Способ по любому из пп.1-15 или 23, 24, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 99% или больше.

28. Применение по любому из пп.16-22, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 95% или больше.

29. Применение по любому из пп.16-22, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 98% или больше.

30. Применение по любому из пп.16-22, где энантиомерный избыток (R)-оксибутинина по отношению к его парному энантиомеру составляет 99% или больше.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2