



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0616144-8 A2



(22) Data de Depósito: 20/09/2006
(43) Data da Publicação: 19/02/2013
(RPI 2198)

(51) Int.CI.:
A61K 31/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, E, UMA PRIMEIRA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO S-NITROSOTIOL E UMA SEGUNDA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA COMPREENDENDO UM SEGUNDO COMPOSTO QUE NÃO O COMPOSTO S-NITROSOTIOL

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2005 US 60/718772

(73) Titular(es): GALLEON PHARMACEUTICALS

(72) Inventor(es): James C. Mannion

(74) Procurador(es): Momsen, Leonards & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036846 de 20/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/035879 de 29/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, E, UMA PRIMEIRA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO S-NITROSOTIOL E UMA SEGUNDA COMPOSIÇÃO TERAPÉUTICA COMPREENDENDO UM SEGUNDO COMPOSTO QUE NÃO O COMPOSTO S-NITROSOTIOL. A presente invenção é direcionada a um método de tratar uma falta de controle da respiração normal, incluindo o tratamento da apnéia e hipoventilação associadas com o sono, obesidade, certos remédios e outras condições médicas. Em um aspecto, a invenção é direcionada ao tratamento de controle desordenado da respiração, pela administração de uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos, pelo menos um dos quais trata a falta de respiração normal. Em um aspecto, um composto é um agente nitrosilante-S.



“COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, UMA PRIMEIRA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO S-NITROSOTIOL E UMA SEGUNDA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA 5 COMPREENDENDO UM SEGUNDO COMPOSTO QUE NÃO O COMPOSTO S-NITROSOTIOL”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O controle normal da respiração é um processo complexo, que envolve a interpretação e resposta corporal a estímulos químicos, tais como 10 níveis de bióxido de carbono, pH e oxigênio do sangue, tecidos e cérebro. O controle da respiração é também afetado pela insônia (isto é, se o paciente está acordado ou dormindo). Dentro da medula cerebral há um centro de controle respiratório, que interpreta os vários sinais que afetam a respiração e emite comandos para os músculos, que realizam o trabalho de respiração. 15 Grupos musculares chave são localizado no abdome, diafragma, faringe e tórax. Sensores localizados central e perifericamente fornecem então sinais para as áreas centrais de controle da respiração do cérebro, que possibilitam resposta para mudar as necessidades de oxigênio.

O ritmo respiratório normal é mantido principalmente pela 20 rápida resposta corporal a mudanças nos níveis de bióxido de carbono (CO_2). Os níveis aumentados de CO_2 sinalizam o corpo para aumentar a taxa e profundidade da respiração, resultando em níveis de oxigênio mais elevados e subsequente níveis mais baixos de CO_2 . Ao contrário, baixos níveis de CO_2 podem resultar em períodos de apnéia (sem respiração), uma vez que o 25 estímulo para respirar está ausente. Isto é o que acontece quando uma pessoa hiperventila-se.

Além do papel do cérebro, o controle da respiração é o resultado da realimentação pelos quimiorreceptores tanto periféricos como centrais – embora a exata contribuição de cada um seja desconhecida.

Há uma larga variedade de doenças que têm perda do ritmo normal da respiração, como um aspecto primário ou secundário da doença. Exemplos de uma perda primária do controle do ritmo da respiração são: apnêias (centrais, mistas e obstrutivas, em que a respiração repetidamente para por 10 a 60 segundos) e síndrome da hipoventilação central congênita. A perda secundária do ritmo da respiração pode ser devida a doenças cardio-pulmonares crônicas (p. ex., insuficiência cardíaca, bronquite crônica, enfisema e insuficiência respiratória iminente), peso excessivo (p. ex., síndrome da obesidade-hipoventilação), certos medicamentos (p. ex., anestésicos, sedativos, ansiolíticos, hipnóticos, álcool, analgésicos narcóticos) e/ou fatores que afetam o sistema neurológico (p. ex., acidente vascular cerebral, tumor, trauma, avaria por radiação, ALS). Em doenças pulmonares obstrutivas crônicas, em que o corpo é exposto a níveis cronicamente baixos de oxigênio, o corpo se adapta ao pH mais baixo por uma retenção mediada pelos rins de bicarbonato, que tem o efeito de parcialmente neutralizar a estimulação respiratória de CO₂/pH. Assim, o paciente deve contar com o sistema baseado em oxigênio menos sensível.

Em particular, a perda do ritmo normal da respiração durante o sono é uma condição comum. Fatores chave que contribuem para estas apnêias incluem: diminuição da sensibilidade do receptor do CO₂, diminuição da sensibilidade da resposta ventilativa hipóxica (p. ex., diminuída resposta a baixos níveis de oxigênio) e perda de “insônia”. Tomados juntos, o ritmo normal da respiração é perturbado, resultando em hipoxia (e a associada tensão oxidativa) e, eventualmente, consequências cardiovasculares severas (elevada pressão sanguínea, acidente vascular cerebral, ataque cardíaco). O ronco tem alguns aspectos em combinação com a apnéia do sono. Os músculos das vias aéreas superiores perdem sua tonicidade, resultando nos sons associados com o ronco, porém também em fluxo de ar ineficiente, que pode resultar em hipoxia.

O tratamento definitivo para muitos distúrbios de controle da respiração são ventilação mecânica ou dispositivos de pressão positiva das vias aéreas (p. ex., dispositivo de pressurização positiva contínua das vias aéreas (dispositivo CPAP), dispositivo de pressurização das vias aéreas positivo bi-nível (dispositivo BiPAP)). Diversos agentes farmacológicos foram propostos como intervenções para controlar a respiração em distúrbios da respiração relacionados com o sono. De Backer forneceu uma recapitulação e descreveu Progestina, Almitrina e Acetazolmida (DeBacker WA. 1995 Eur. Respir. J. 8: 1372 – 1383). Hudgel e Thanakitcharu também forneceram uma recapitulação do tratamento farmacológico da respiração desordenada no sono e descreveu medroxiprogesterona, substituição da tireoide, acetazolamida, teofilina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da reabsorção da serotonina e clonidina, além de outros agentes (Hudgel DW e Thanakitcharu S. 1998 Am J Respir Crit Care Med 158:691-699). Em 2005, Qureshi e Lee-Chiong forneceram uma recapitulação de várias opções médicas para tratar apnéia obstrutiva do sono, incluindo uma larga variedade de tratamentos farmacológicos. Alguns dos agentes incluíram benzodiazepinas, narcóticos, acetazolamida, antidepressivos e agentes que afetam a serotonina como agonistas, inibidores da reabsorção ou antagonistas (Qureshi A e Lee-Chiong, JR, TL Sem. Resp Crit Care Med 2005; 26: 96 – 108).

Em particular, DeBacker observou que baixas doses do inibidor da anidrase carbônica acetazolamida parecia exercer um efeito benéfico, não relacionado com sua ação tradicional de reduzir o pH como um mecanismo da estimulação respiratória. Em um pequeno estudo clínico não controlado em pacientes com apnéia central, baixas doses de acetazolamida foram constatados diminuírem os episódios de apnéia de 25,5 pré-tratamento para 6,8 após um mês de tratamento (73%). Reduções menores (cerca de 25%) foram vistas em pacientes que tinham predominantemente apnéia

DR

M

obstrutiva do sono.

Mais recentemente, Carley e Radulovacki descreveram o uso de uma combinação de um agonista/antagonista da serotonina, para aumentar a tonicidade motora na parte da garganta que colapsa na apnéia obstrutiva do sono (Carley e Radulovacki, 1999, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160: 1824 – 1829). Esta concepção está atualmente em desenvolvimento comercial por uma parceria consistindo de Organon e Cypress Bioscience e um grupo separado, BTG, plc (vide, por exemplo, Publicação de Pedido de Patente U.S. Nos. 20060039866, 20060039867, 20060122127).

Gaston e Gozal propuseram uma abordagem fundamentalmente diferente, demonstrando que o trajeto de sinalização de S-nitrosotiol pode ser usado para exercer controle sobre a respiração, pelo aumento da ventilação diminuta (Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO 03/015605, cuja totalidade é incorporada aqui por referência). Eles demonstraram, pela primeira vez, que o sistema de resposta ventilativa hipóxica centralmente mediada está sob o controle de certos compostos de S-nitrosotiol. Gaston e Gozal demonstram um grupo de compostos que pode incluir a resposta típica do corpo para início baixos níveis de oxigênio, entre outras reações, aumento da taxa e profundidade da respiração.

A capacidade de um mamífero respirar e modificar a respiração de acordo com a quantidade de oxigênio disponível e a demanda do corpo é essencial para sobrevivência. Há uma variedade de condições que são caracterizadas por perda do ritmo respiratório, devido a uma causa primária ou secundária. Estimativas para indivíduos afligidos por diversas das mais freqüentes condições nos Estados Unidos incluem, apnéias do sono: 15 – 20 milhões; síndrome da hipoventilação-obesidade: 5 – 10 milhões; doença cardíaca crônica: 5 milhões; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)/bronquite crônica: 10 milhões; hipoventilação induzida por

medicamento: 2-5 milhões; e desmame por ventilação mecânica: 0,5 milhões.

O controle da respiração é um processo complexo. Ele envolve impulso respiratório e também o diâmetro dos tubos através dos quais ocorre o fluxo de ar. Por exemplo, presumamos que um animal está respirando através de um canudinho. Se o canudinho estiver seco e as paredes forem rígidas, o ar fluirá suavemente tanto durante a inspiração (pressão negativa) como exalação (pressão positiva). Entretanto, se o canudinho tornar-se úmido durante a inalação, as paredes colapsam e o animal não será capaz de inalar qualquer ar. Este exemplo de “canudinho úmido” é parcialmente descritivo do que acontece com pacientes afligidos com a apnéia do sono. Quando o paciente com apnéia do sono vai dormir, o impulso respiratório diminui e a tonicidade muscular das vias aéreas diminui e as vias aéreas colapsa durante inspiração, provocando uma obstrução à respiração normal. O tratamento atual para a apnéia do sono é principalmente o uso de dispositivos de pressurização positiva das vias aéreas (PAP). A complacência com estes dispositivos é usualmente muito pequena. Os produtos farmacêuticos que poderiam ser usados sozinhos ou como um adjuvante para dispositivo de pressurização positiva das vias aéreas, desse modo abaixando a pressão necessária para manter a desobstrução das vias aéreas, seriam um importante avanço para melhorar a complacência com estes dispositivos PAP ou fornecer um meio de tratamento alternativo.

Por conseguinte, um produto farmacêutico combinado, que poderia restaurar todo ou parte do sistema de controle da respiração normal do corpo, para mudanças de CO₂ e/ou oxigênio, seria de benefício na diminuição da incidência e severidade das perturbações de controle da respiração. Há atualmente uma necessidade não satisfeita para um tal produto que possa ser administrado a um paciente com mínimos efeitos colaterais. A presente invenção trata e satisfaz esta necessidade.

BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção inclui uma composição terapêutica para estabilizar o ritmo respiratório, compreendendo uma primeira composição consistindo de um primeiro composto de S-nitrosotiol e uma segunda composição compreendendo um segundo composto que não é um composto de S-nitrosotiol, em que o segundo composto tem a atividade de estabilizar o ritmo respiratório.

Em um aspecto, o segundo composto é selecionado do grupo consistindo de um inibidor da anidrase carbônica, um agonista da serotonina, um antagonista da serotonina, um inibidor da NADPH oxidase, um antagonista do leucotrieno, um inibidor de COX-2 e teofilina. Em uma forma de realização, um inibidor da anidrase carbônica é selecionado do grupo consistindo de acetazolamida e topiramato. Em outra forma de realização, o segundo composto é um antidepressivo tetracíclico, selecionado do grupo consistindo de mirtazipina e septilina.

Em outra forma de realização, um agonista da serotonina é selecionado do grupo consistindo de mirtazapeno, buspirona e um inibidor da reabsorção da serotonina. Em uma forma de realização, um antagonista da serotonina é ondansetrona.

Em outra forma de realização, a invenção inclui um inibidor da NADPH oxidase, selecionado do grupo consistindo de apocinina, 4-hidróxi-3'-metoxiacetofenona, N-vanililnon anamida e estaurosporina.

A invenção inclui um método para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero, compreendendo administrar a um mamífero a composição terapêutica compreendendo uma primeira composição consistindo de um primeiro composto de S-nitrosotiol e uma segunda composição compreendendo um segundo composto que não é um composto de S-nitrosotiol, em que o segundo composto tem a atividade de estabilizar o ritmo respiratório.

A invenção inclui uma composição terapêutica

compreendendo ainda um terceiro composto, em que o terceiro composto é um composto de S-nitrosotiol. A invenção também inclui uma composição terapêutica compreendendo ainda um terceiro composto, em que o terceiro composto não é um composto de S-nitrosotiol.

5 A invenção inclui uma composição farmacêutica compreendendo a composição como exposta aqui e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 A invenção inclui um método para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero, compreendendo administrar a um mamífero uma composição terapêutica como descrito aqui.

15 A invenção também inclui um método para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero, dito método compreendendo administrar a um mamífero a composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1, dito método compreendendo ainda tratar dito mamífero com um dispositivo de auxílio da ventilação. Em uma forma de realização, o dispositivo de auxílio da ventilação é selecionado do grupo consistindo de um dispositivo CPAP e um dispositivo BiPAP.

20 Em um método da invenção, a via de administração é selecionado do grupo consistindo de parenteral, oral e bucal. Em uma forma de realização, uma via parenteral de administração é selecionada do grupo consistindo de transdérmica, intravenosa, intramuscular e intradérmica. Em outra forma de realização, uma composição é administrada por pelo menos duas vias de administração.

25 A invenção inclui um método para aumentar a ventilação diminuta (V_E) no nível dos centros de controle respiratório do tronco cerebral no núcleo do trato solitário de um indivíduo, compreendendo a etapa de administrar a um indivíduo uma composição terapêutica compreendendo uma primeira composição compreendendo um primeiro composto S-nitrosotiol; e uma segunda composição compreendendo uma segunda composição que não

1.1
M

é um composto de S-nitrosotiol, em que o segundo composto tem a atividade de aumentar a ventilação diminuta (V_E) no nível dos centros de controle respiratórios do tronco cerebral do núcleo do trato solitário.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 Para fins de ilustrar a invenção, são representados nos desenhos certas formas de realização da invenção. Entretanto, a invenção não é limitada aos precisos arranjos e instrumentalidades das formas de realização representadas nos desenhos.

10 A Figura 1 ilustra a natureza complexa e interconectada do controle da respiração mamífera.

A Figura 2, compreendendo as Figuras 2A-2C, ilustra os fatores afetando o controle da respiração. A Figura 2A ilustra fatores afetando o controle normal da respiração. Normalmente os impulsos respiratórios podem operar através de uma faixa de condições, e os níveis de bióxido de carbono e oxigênio são os impulsores principais e atuam em uma maneira inter-relacionada. A Figura 2B ilustra fatores afetando o controle desordenado da respiração. Uma larga faixa de fatores atua individualmente ou em combinação para diminuir o impulso respiratório, resultando em paradas de respiração ou ineficiente respiração. O resultado eventual é hipoxia, que resulta em consequências cardiovasculares, neurológicas e/ou metabólicas. A Figura 2C ilustra fatores a serem considerados para farmacoterapia eficaz de controle desordenado da respiração. Os medicamentos são úteis para ajudar a restaurar o impulso respiratório através dos trajetos definidos ou pela melhoria do fluxo de ar nas vias aéreas superiores. O resultado eventual, em 20 uma forma de realização da invenção, é diminuir a respiração desordenada (p. ex., apnéia, hipopnéia, hipoventilação), hipoxia e consequências associadas.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção refere-se a uma combinação, ou abordagem de “multi-medicamentos” para o tratamento da apnéia do sono,

combinando-se controle da resposta ventilativa hipóxica, por meio da administração de S-nitrosotióis, com outros medicamentos que forneçam uma atividade complementar.

A invenção provê que uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos possa fornecer aumentada eficácia no tratamento de distúrbios de controle da respiração, atuando em dois ou mais trajetos fisiológicos, em que um dos trajetos é afetado pelo tratamento por S-nitrosotiol, para restauração do ritmo respiratório. Em outro aspecto da invenção, uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos pode fornecer aumentada eficácia no tratamento de distúrbios de controle da respiração, atuando no mesmo trajeto fisiológico.

Impulso respiratório fraco ou ineficiente resulta em hipoventilação, que resulta ainda em hipoxia. Uma manifestação clínica inicial primária de hipoxia é sonolência ou excessiva sonolência diurna. Portanto, os medicamentos que provocam diminuído impulso respiratório e a resultante hipoxia são às vezes limitados em sua utilidade, devido ao medo de uma depressão respiratória ameaçadora da vida e/ou da excessiva sonolência diurna, que negativamente impacta a qualidade de vida. Outro resultado da hipoxia pela deficiência do impulso respiratório é estresse oxidativo, que tem estado ligado a resultados cardiovasculares e/ou metabólicos de termo mais longo. Produtos combinados, que combinam um composto para restaurar o ritmo respiratório com um agente que ajude a reduzir o estresse oxidativo, podem fornecer um importante duplo modo de ação para aliviar as consequências de curto e longo termos da hipoxia.

Como exposto aqui, composições combinadas, que compreendem um composto de S-nitrosotiol para neutralizar o efeito depressivo respiratório de medicamentos que diminuem o impulso respiratório, podem fornecer um benefício a pacientes pela ajuda em manter os níveis normais de oxigênio no sangue e tecidos. Por meio de um exemplo

não-limitativo, analgésicos narcóticos (p. ex., morfina, fentanila, oxicodona, buprenorfina) são administrados a pacientes com câncer para aliviar a dor. A dose é com freqüência limitada por medo de depressão respiratória. Além disso, mesmo uma depressão respiratória parcial por estes medicamentos provoca hipoxia e uma resultante sonolência diurna excessiva que pode ser debilitante e severamente diminui a qualidade de vida. Anestésicos gerais podem exercer um efeito depressivo similar sobre a respiração e retardam a transferência de um paciente da sala de operação para uma área de recuperação cirúrgica. Uma composição combinada, compreendendo um composto de S-nitrosotiol é, portanto, útil para neutralizar os efeitos lentos do anestésico e para restaurar o adequado impulso respiratório, para possibilitar que o paciente respire por sua própria conta.

Por meio de outro exemplo não limitante, peso excessivo pode diminuir o impulso respiratório, que resulta em hipoventilação e hipoxia. Esta condição é chamada síndrome da obesidade-hipoventilação. Peso excessivo é também um fator de risco em distúrbios da respiração relacionados com o sono. Uma composição combinada, compreendendo um composto de S-nitrosotiol é, portanto, útil para neutralizar os efeitos depressivos respiratórios da obesidade.

As composições combinadas da invenção são também úteis para aumentar a tonicidade muscular das vias aéreas superiores, melhorar a igualação ventilativo/perfusão e aumentar a produção da eritropoietina, entre outras coisas, como exposto em detalhe aqui.

Definições

Como aqui usado, cada um dos seguintes termos tem o significado associado com ele nesta seção.

Os artigos “um” e “uma” são usados aqui para referirmo-nos a um ou a mais do que um (isto é, a pelo menos um) dos objetos gramaticais do artigo. Como exemplo, “um elemento” significa um elemento ou mais do que

um elemento.

A expressão “cerca de” será entendida pelas pessoas de habilidade comum na técnica e variarão até certo ponto no contexto em que for usada.

5 Como aqui usado, o termo “apnéia” significa a ausência de respiração normal, resultante de paradas intermitentes da respiração.

“Anti-sentido” refere-se particularmente à seqüência de ácido nucléico do filamento codificante de uma molécula de DNA de duplo filamento, codificando um polipeptídeo, ou a uma seqüência que é substancialmente homóloga ao filamento não-codificante. Como aqui definido, uma seqüência anti-sentido é complementar à seqüência de uma molécula de DNA de duplo filamento, codificando um polipeptídeo. Não é necessário que a seqüência anti-sentido seja complementar unicamente à parte codificante do filamento codificante da molécula de DNA. A seqüência anti-sentido pode ser complementar às seqüências reguladoras especificadas no filamento codificante de uma molécula de DNA codificando um polipeptídeo, seqüências reguladoras estas controlando a expressão das seqüências codificantes.

20 “Respiração Cheyne-Stokes” refere-se a um padrão específico de respiração, caracterizado por um padrão crescendo de respiração que resulta em apnéias e/ou hipopnéias. Uma marca de autenticidade desta condição é que a respiração torna-se fora de fase com os níveis de oxigênio do sangue.

25 Como aqui usado, “endógeno” refere-se a qualquer material de ou produzido dentro de um organismo, célula, tecido ou sistema.

 Como aqui usado, o termo “exógeno” refere-se a qualquer material introduzido de ou produzido fora de um organismo, célula, tecido ou sistema.

O termo “expressão” como aqui usado é definido como a

transcrição e/ou translação de uma seqüência de nucleotídeo particular, acionada por seu promotor.

O termo “vetor de expressão” como aqui usado refere-se a um vetor contendo uma seqüência de ácido nucléico codificando para pelo menos parte de um produto genético capaz de ser transcrito. Em alguns casos, moléculas de RNA são então transladadas para dentro de uma proteína, polipeptídeo ou peptídeo. Em outros casos, estas seqüências não são transladadas, por exemplo, na produção de moléculas anti-sentido, siRNA, ribozimas e similares. Os vetores de expressão podem conter uma variedade de seqüências de controle, que se referem a seqüências de ácido nucléico necessárias para a transcrição e, possivelmente, translação de uma seqüência codificante operativamente ligada em um organismo hospedeiro particular. Além das seqüências de controle que governam a transcrição e translação, vetores e vetores de expressão podem conter seqüências de ácido nucléico que servem a outras funções também.

A “Hipopnêia” é similar em muitos aspectos à apnêia; entretanto, a respiração não para totalmente, porém é parcialmente parada (isto é, menos do que 100% da respiração normal, porém mais do que 0 % da respiração normal). A hipopnêia é também referida aqui como “apnêia parcial” e pode ser subdividida em tipos obstrutivo, central ou misto.

Um “ácido nucléico isolado” refere-se a um segmento ou fragmento de ácido nucléico que foi separado das seqüências que o flanqueiam em um estado naturalmente ocorrente, isto é, um fragmento de DNA que tenha sido removido das seqüências que ficam normalmente adjacentes ao fragmento, isto é, as seqüências adjacentes ao fragmento de um genoma em que ele ocorre naturalmente. A expressão também aplica-se a ácidos nucléicos que foram substancialmente purificados de outros componentes que acompanham naturalmente o ácido nucléico, isto é, RNA ou DNA ou proteínas, que naturalmente acompanham-no dentro da célula. A

AF
M

expressão, portanto, inclui, por exemplo, um DNA recombinante que é incorporado dentro de um vetor, dentro de um plasmídeo ou vírus autonomamente replicante ou dentro do DNA genômico de um procarioto ou eucarioto, ou que exista como uma molécula separada (isto é, como um cDNA ou um fragmento genômico ou de cDNA produzido por PCR ou digestão de enzima de restrição), independente de outras seqüências.

Como aqui usado, pretende-se que o termo “modular” refira-se a qualquer mudança do estado biológico, isto é, aumentar, diminuir e similares.

Como aqui usado, a expressão “seqüência promotora/reguladora” significa uma seqüência de ácido nucléico que é necessária para expressão de um produto genético operavelmente ligado à seqüência promotora/reguladora. Em alguns exemplos, esta seqüência pode ser a seqüência promotora do núcleo e, em outros exemplos, esta seqüência pode também incluir uma seqüência intensificadora e outros elementos reguladores, que são necessários para expressão do produto genético. A seqüência promotora/reguladora pode, por exemplo, ser uma que expresse o produto genético em uma maneira específica de tecido.

Como aqui usado, “quantidade terapeuticamente eficaz” é a quantidade de uma composição terapêutica suficiente para fornecer um efeito benéfico a um mamífero a que a composição é administrada.

“Trajeto de S-nitrosotiol”, como o termo é aqui usado, refere-se ao trajeto de sinalização e aos mecanismos de sinalização que ocorrem quando a informação pertencente aos níveis de oxigênio sangüíneo é transmitida para o cérebro através da sinalização de S-nitrosotiol.

Descrição

Composições da Invenção e seus Usos

A presente invenção inclui composições e métodos para tratar controle desordenado da respiração. Em uma forma de realização, a invenção

fornecer métodos e composições para tratar a apnéia do sono.

Durante o sono, a respiração muda com o estágio ou profundidade do sono. Alguns indivíduos param de respirar por breves intervalos. Quando tais episódios de apnéia tornam-se mais freqüentes e mais demorados, eles podem fazer com que o nível de oxigênio do corpo diminua, o que pode interromper o sono. O paciente pode não despertar totalmente, mas é despertado dos estágios de repouso profundo do sono e, assim, sente-se cansado no dia seguinte.

Há dois tipos principais de apnéia do sono, que podem ocorrer juntos. O mais comum é apnéia do sono obstrutiva, durante a qual a respiração é bloqueada por uma obstrução temporária das vias aéreas principais, usualmente nas costas da garganta. Isto com freqüência ocorre porque os músculos da língua e da garganta relaxam, fazendo com que as vias aéreas principais fechem-se. Os músculos do peito e o diafragma continuam a produzir esforços de respirar, porém a obstrução evita qualquer fluxo de ar. Após um curto intervalo durando segundos a minutos, o nível de oxigênio cai, fazendo com que os esforços de respirar tornem-se mais vigoroso, o que eventualmente abre a obstrução e permite que o fluxo de ar recomece. Isto com freqüência ocorre comum alto bufo e solavanco do corpo, fazendo com que o paciente desperte do sono profundo. Após algumas respirações, o nível de oxigênio retorna ao normal, o paciente recomeça a dormir, os músculos das vias aéreas principais relaxam e a obstrução ocorre novamente. Este ciclo é então repetido muitas vezes durante certos estágios do sono. A maioria das pessoas com apnéia obstrutiva do sono ronca, sugerindo que suas vias aéreas principais já estão parcialmente obstruídas durante o sono, porém nem todas as pessoas que roncam têm apnéia obstrutiva do sono.

Uma forma menos comum de apnéia do sono é apnéia central do sono, assim chamada porque o controle central de respiração está anormal. Este centro de controle situa-se no cérebro e sua função pode ser interrompida

AG
M

por uma variedade de fatores. Não há obstrução ao fluxo de ar. O paciente com apnéia do sono para de respirar porque o cérebro repentinamente deixa de sinalizar os músculos do peito e diafragma para manter a respiração. Estes pacientes não recomeçam a respiração com um bufo e sacudidela do corpo, 5 mas meramente começam e param de respirar em vários intervalos. Embora o mecanismo seja diferente do que a apnéia obstrutiva do sono, o sono é ainda perturbado pela diminuição periódica de oxigênio e os pacientes sofrem dos mesmos sintomas de dia.

Alguns pacientes podem sofrer de uma combinação das duas 10 causas de apnéia, um distúrbio que é chamado apnéia do sono mista, também denominado “apnéia do sono complexa”.

A apnéia do sono deve ser suspeitada em indivíduos que são observados terem excessiva sonolência de dia e outros sintomas descritos acima, especialmente se saber que eles roncam e têm um sono agitado. 15 Comumente, estes pacientes têm apresentado ronco alto por muitos anos, mais freqüentemente são homens e observa-se que a sonolência diurna tornou-se um problema progressivo durante muitos meses. Menos comumente, eles podem ser incomodados por enurese ou impotência. Os problemas do sono são com freqüência agravados por álcool ou medicações sedativas. Eles são 20 também mais prontamente observados pela família e amigos do paciente, especialmente pelo parceiro de cama.

Os compostos e métodos da presente invenção devem ser entendidos para serem aplicáveis a qualquer outro controle respiratório que seja associado com um trajeto de sinalização de S-nitrosotiol. Isto é, a 25 presente invenção provê que uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos pode fornecer eficácia aumentada no tratamento de distúrbios de controle da respiração, atuando em dois ou mais trajetos fisiológicos, em que um dos trajetos é afetado pelo tratamento com S-nitrosotiol, para restauração do ritmo respiratório.

Jo
M

Em outro aspecto da invenção, uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos pode prover aumentada eficácia no tratamento de distúrbios de controle da respiração, atuando no mesmo trajeto fisiológico. Em um aspecto da invenção, uma composição é usada para tratar apnéia da respiração.

De acordo com a presente invenção, o segundo composto usado em conjunto com um composto de S-nitrosotiol pode ser selecionado por uma propriedade ou atividade específica, como descrito em detalhe aqui. Em um aspecto da invenção, o terceiro, quarto ou composto adicional pode 10 similarmente se um composto de não-S-nitrosotiol, selecionado por uma propriedade ou atividade específica, como descrito em detalhe aqui. Os seguintes são exemplos não-limitativos de tais compostos, porém não devem ser considerados, de forma alguma, como sendo os únicos tais compostos úteis na presente invenção. O artífice hábil, quando armado com a presente 15 descrição, entenderá como identificar o segundo (ou terceiro, quarto, quinto etc....) composto útil em combinação com um composto de S-nitrosotiol de acordo com a presente invenção.

Tabela 1. Exemplos de compostos úteis em combinação com um composto de S-nitrosotiol de acordo com a presente invenção

- 20 a. Um composto com a atividade de estabilizar o ritmo respiratório
 - i. Inibidor da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida, topiramato)
 - ii. Estimulação respiratória (p. ex., cafeína, teofilina, doxapram)
 - iii. Antagonistas narcóticos (p. ex., naloxona)
 - iv. Hormônios (p. ex., medroxiprogesterona)
- 25 b. Um composto com a atividade de aumentar a desobstrução das vias aéreas superiores pela atividade da serotonina, dopamina,

norepinefrina ou GABA

i. Agentes da serotonina (p. ex., agonista 5HT1A buspirona, inibidores da reabsorção da serotonina, antagonistas do receptor 5HT3,tais como ondansetrona)

5 ii. Agentes da dopamina e/ou norepinefrina (p. ex., ropinerol, milnaciprano)

iii. Antidepressivos tetracíclicos (p. ex., mirtazipina, setiptilina)

c. Um composto com a atividade de promover a insônia

i. Modafinila, r-modafinila, anfetamina

d. Um composto com a atividade de diminuir ataques apopléticos

i. Zonisamida

e. Um composto com a atividade de aumentar a desobstrução

15 das vias aéreas superiores, pela diminuição da inflamação

i. antiistaminas (p. ex., cetirizina, azelastina, desloratidina, fexofenadina)

ii. antagonistas do leucotrieno (p. ex., montelukast)

iii. inibidores da 5-lipoxigenase (p. ex., zileutona)

iv. esteróides (p. ex., fluticasona)

v. inibidores de COX-2

f. Um composto com a atividade de diminuir o impulso respiratório como um efeito colateral a seu efeito terapêutico primário

i. Analgésicos opióides (p. ex., morfina, meperidina, fentanila, oxicodona, buprenorfina)

ii. Hipnóticos sedativos (p. ex., larazepam, zolpidem, zaleplona)

iii. Anestésicos gerais (p. ex., halotano, enflurano, tiopental)

iv. Álcool etílico

JJ
M

g. Um composto com a atividade de melhorar a função pulmonar em doenças tais como asma e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica,

5 i. Esteróides (p. ex., combinações de budesonida, fluticasona, salmetrol/fluticasona)

ii. Broncodilatadores (p. ex., salbutamol, salmeterol)

iii. Anticolinérgicos (p. ex., tiotrópio, ipatrópio)

h. Um uso de dispositivo para auxiliar a respiração através de ventilação mecânica ou pressão positiva das vias aéreas.

10 i. Ventiladores mecânicos

ii. CPAP

iii. BiPAP

Medicamentos combinados na indústria farmacêutica são razoavelmente comuns e a preparação e uso de tais medicamentos serão entendidos pelo artífice hábil. Por exemplo, Advair® é uma combinação de um composto esteróide e um composto broncodilatador e é usado para tratamento da asma.

As combinações compreendendo dois ou mais compostos de acordo com a presente invenção incluem mas não são limitados a compostos de S-nitrosotiol + acetazolamida (e outros inibidores da anidrase carbônica, incluindo topiramato), compostos de S-nitrosotiol + agentes agonistas da serotonina (p. ex., buspirona agonista de 5HT1A; inibidores da reabsorção da serotonina), compostos de S-nitrosotiol + agentes antagonistas da serotonina (p. ex., antagonistas do receptor de 5HT3, tais como ondansetrona), compostos de S-nitrosotiol + antidepressivos tetracíclicos (p. ex., mirtazipina, setiptilina), compostos de S-nitrosotiol + modafinila, compostos de S-nitrosotiol + r-modafinila, compostos de S-nitrosotiol + compostos que realizam a absorção neuronal da norepinefrina e/ou dopamina (p. ex., ropinerol, milnaciprana), compostos de S-nitrosotiol + zonisamida, compostos

12
M

de S-nitrosotiol + agentes que estimulam a atividade cerebral e/ou são antagonistas de opióide (p. ex., doxapram, naloxona, cafeína), compostos de S-nitrosotiol + analgésicos narcóticos que causam depressão respiratória (p. ex., morfina, meperidina, fentanila, oxicodona, buprenorfina), compostos de S-nitrosotiol + anestésicos gerais que causam depressão respiratória (halotana, enflurana, tiopental), compostos de S-nitrosotiol + teofilina, compostos de S-nitrosotiol + esteróide e/ou agentes broncodilatadores, comumente usados para tratar asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (p. ex., budesonida, fluticasona, salbutamol, formoterol, combinações de salmeterol/fluticasona,, tiotrópio, ipatrópio), S-nitrosotiol + antiistamínicos (p. ex., cetirizina, azelastina, desloratadina, fexofenadina), compostos de S-nitrosotiol + sedativo/hipnóticos (p. ex., lorazepam, zolpidem, zaleplona) e compostos de S-nitrosotiol em combinação com dispositivo de respiração pressurizada positiva das vias aéreas (incluindo CPAP e BiPAP). Outros compostos úteis em combinação com compostos de S-nitrosotiol são dados aqui, como descrito na Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 20060039866, que é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Em uma forma de realização da invenção, uma combinação de dois ou mais compostos, em que pelo menos um composto atua através do trajeto de S-nitrosotiol, forneceria um aditivo ou efeito sinérgico para restaurar o ritmo normal da respiração. Em outra forma de realização da invenção, uma combinação de dois ou mais compostos, em que pelo menos um composto atua através do trajeto de S-nitrosotiol, fornece um efeito para neutralizar o efeito depressivo respiratório de outro medicamento, que pode ou não ser administrado ao mesmo tempo.

Os compostos de S-nitrosotiol, ou “SNOs” foram descritos como tendo vários benefícios clínicos. Estes incluem mas não são limitados a aumento do impulso respiratório, aumento da tonicidade muscular nas vias aéreas superiores, melhoria da troca de oxigênio nos pulmões (“igualação da



perfusão ventilativa") e aumentada produção de eritropoietina (EPO), um hormônio natural que aumenta a produção de glóbulos vermelhos. A aumentada produção de EPO pode ser especialmente útil em pacientes que têm problemas respiratórios (com a acompanhante hipoxia) e anemia. Tais 5 condições resultam em um "duplo efeito negativo" de baixos níveis de oxigênio e uma baixa contagem de células que transportam o oxigênio (p. ex., apnéia de prematuridade, pacientes de diálise dos rins).

Em um aspecto da invenção, um composto da presente invenção é útil na forma em que o composto é administrado. Isto é, na 10 estrutura e fórmula químicas do composto que é administrado ao paciente é o composto que é ativo de acordo com um método da invenção. Em outro aspecto, um composto da invenção é ativo em uma forma que não naquela estrutura ou fórmula em que é administrado a um paciente. Neste aspecto da invenção, um composto deve primeiro ser alterado, adicionado à, 15 desintegrado, metabolizado ou de outro modo modificado da forma em que ele é administrado ao paciente. Por meio de um exemplo não-limitativo, a N-acetilcisteína (NAC) é um tal composto. A NAC é administrada a um paciente como uma pró-droga, que é metabolizado pelo corpo em S-nitrosotiol-N-acetilcisteína (SNOAC). A SNOAC, o composto metabolizado, é 20 subseqüentemente ativo na ordenação da respiração de um paciente, por exemplo. Vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente Internacional No. WO 03/015605, cuja totalidade é incorporada aqui por referência.

Em outro aspecto da invenção, o composto de S-nitrosotiol é 25 um análogo, derivativo ou modificação de um composto de S-nitrosotiol conhecido. Por meio de diversos exemplos não-limitativos, um composto de S-nitrosotiol abrangido pela presente invenção inclui um análogo de N-acetilcisteína, um derivativo de N-acetilcisteína, uma modificação de N-acetilcisteína e um metabólito de N-acetilcisteína.

Será entendido pelo artífice hábil, quando armado com a



descrição dada aqui, que análogos e derivativos dos compostos de S-nitrosotiol podem ser preparados e usados de acordo com a invenção dada aqui. O artífice hábil entenderá como identificar que parte ou partes de um composto de S-nitrosotiol modificar e, ainda, como fazer tais modificações, 5 de acordo com a presente invenção. Adicionalmente, com base na descrição detalhada dada aqui, o artífice hábil saberá como ensaiar tais compostos para identificar análogos ou derivativos que tenham a atividade de um composto da presente invenção, isto é, a capacidade de controlar a respiração de acordo com a presente invenção, quando usados em combinação com um ou mais 10 compostos adicionais.

Por meio de um exemplo não-limitativo, uma combinação de acordo com a presente invenção compreende acetazolamida combinada com N-acetilcisteína. Em uma forma de realização, uma combinação de acordo com a presente invenção compreende uma baixa dose de acetazolamida (p. ex., 250 mg/dia ou menos) combinada com N-acetilcisteína. Embora não desejando ficarmos presos a qualquer teoria particular, uma combinação de acetazolamida e N-acetilcisteína pode funcionar de uma maneira complementar ou sinérgica, para restaurar o ritmo respiratório normal. A acetazolamida pode funcionar para restaurar a sensibilidade corporal ao CO₂ e 15 a N-acetilcisteína pode funcionar para restaurar a sensibilidade dos centros de respiração aos baixos níveis de oxigênio. 20

A acetazolamida tem sido usada por muitos anos como um diurético suave (isto é, para aumentar a saída da urina ou para ajudar a tratar 25 náusea da montanha). Acredita-se também que a acetazolamida funcione através do trajeto do impulso respiratório baseado em bióxido de carbono. É proposto funcionar abaixando o nível do pH do sangue, porém isto pode não ser a única maneira que ela afeta o impulso respiratório. Diminuições do impulso respiratório podem ser causadas por fraca função do componente bióxido de carbono, do componente oxigênio ou de ambos os componentes

JF
n

juntos. Estes componentes são, de fato, inter-relacionados e causando-se um efeito em um pode-se afetar o outro e o impulso respiratório total.

Portanto, em uma forma de realização da invenção, em casos tais como apnéia do sono, em que o impulso tanto de CO₂ como O₂ é diminuído, uma composição combinada é usada para fornecer um benefício e/ou tratamento clínico ao paciente. Isto é, em uma forma de realização, a invenção fornece um método de tratar apnéia do sono.

O pensamento tradicional era anteriormente que as doses de acetazolamida necessárias para o tratamento são demasiado tóxicas para uso de longo-termo em um grande número de pacientes. Entretanto, doses mais baixas de acetazolamida podem ser suficientes para produzir os desejados efeitos sobre o impulso respiratório, particularmente em combinação com um ou mais de outros componentes de acordo com a presente invenção. Outros compostos que podem ser mais eficazes em doses mais baixas, devido à prevalência de efeitos colaterais, quando usados em doses mais elevadas, incluem mas não são limitados a teofilina.

Uma composição combinada de acordo com a presente invenção é útil para tratar qualquer condição caracterizada por falta de controle normal da respiração. Por meio de um exemplo não limitativo, tais condições incluem apnéia do sono (central, mista e obstrutiva, incluindo mas não limitado a condições co-existentes de insuficiência cardíaca, doença dos rins e acidente vascular cerebral), respiração desordenada no sono (especialmente com ronco e despertares), bronquite crônica, COPD, asma, alergia e doenças neurológicas (p. ex., acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica (ALS)). Outras condições que podem ser tratadas com os métodos e composições da presente invenção incluem mas não devem ser limitadas ronco, síndrome da obesidade-hipoventilação, apnéia de prematuridade, depressão respiratória devida a medicamentos (p.ex., analgésicos narcóticos, sedativos, álcool, pílulas de dormir, anestésicos),

24
M

síndrome da hipoventilação congênita central, hipoventilação devida a acidente vascular cerebral, trauma, cirurgia e/ou radiação, e aclimatização a elevada altitude.

Uma composição combinada de acordo com a presente invenção é também útil para auxiliar no tratamento de qualquer condição que seja tratável utilizando-se um dispositivo de pressurização positiva das vias aéreas (PAP), como descrito em outra parte aqui.

Por meio de um exemplo não-limitativo, a presente invenção pode também ser usada para tratar e/ou aliviar sintomas de ou para facilitar a aclimatização a elevada altitude. A diversidade genética representa um papel em como as pessoas respondem a baixos níveis de oxigênio. Alguns respondem rapidamente aumentando a taxa e profundidade da respiração (a resposta ventilativa hipóxica), enquanto alguns outros são mais lentos. Há alguns casos em que a capacidade de adaptar-se rapidamente é importante. Por exemplo, soldados rapidamente inseridos em uma situação de batalha em alta altitude (p. ex., 3658 m no Afeganistão) precisam operar em desempenho máximo. Uma lenta resposta à hipoxia resultará em excessivo cansaço e fraco desempenho de trabalho. Para soldados isto pode ser ameaçador da vida. Para a altitude extrema mencionada o caso é razoavelmente bem delineado. Pode também haver aplicação em altitudes menores, tais como a transição de New York para Denver (1524 m) ou os distúrbios da velocidade subsônica ou ultrassônica (jet lag) de um longo voo de avião (pressão de cabine de 1829 m).

O agonista da serotonina ou compostos inibidores da reabsorção (p. ex., Mirtazapina) foram demonstrados em animais ajudar a restaurar a tonicidade das vias aéreas superiores, para evitar o colapso. Em um aspecto da invenção, uma composição combinada de SNO/agonista da serotonina é usada, por meio do que o SNO é usado para melhorar o impulso respiratório e o agonista da serotonina melhora a tonicidade das vias aéreas superiores, para ajudar o fluxo de ar e ajudar a evitar a obstrução.

JF
M-

Em outra forma de realização, a invenção inclui uma combinação de um SNO com um agente destinado a reduzir o estresse oxidativo. Quando o corpo para de respirar e os níveis de oxigênio caem, há uma série de reações resultando em estresse oxidativo, que se acredita ser diretamente causativo das complicações cardiovasculares associadas com a apnéia do sono e outras condições. As complicações cardiovasculares são a causa principal da morte.

Em um aspecto da invenção, uma composição combinada compreende N-acetilcisteína, que é usada para reduzir o estresse oxidativo, através de um trajeto metabólico não relacionado com a produção de SNO. Isto é, a invenção também inclui métodos e composições combinadas, em que a N-acetilcisteína ou outro composto contendo SNO reduz o estresse oxidativo com outro medicamento, um segundo SNO ou um composto não-SNO, como mas não limitado a acetazolamida, em que o segundo composto atua para aumentar o impulso respiratório. Outras combinações úteis nos métodos e composições da invenção serão entendidas pelo artífice hábil, quando armados com a descrição exposta na presente descrição.

Em outro aspecto, a invenção inclui uma composição combinada compreendendo um composto de SNO e um composto que trata e/ou evita o estresse oxidativo em um mamífero. Em uma forma de realização, a invenção inclui um método de tratar um paciente sem respiração normal, administrando-se um composto da invenção.

Eventos freqüentes de hipoxia/reoxigenação, que replicam os padrões de oxigenação na apnéia do sono, induzem em uma forma de realização NADPH oxidase e expressão genética pró-inflamatória em regiões cerebrais selecionadas, incluindo, em outra forma de realização, em neurônios ativos de vigília. Em uma forma de realização, a falta de uma NADPH oxidase funcional e inibição farmacológica da NADPH oxidase é determinada conferir resistência ao comportamento neuronal induzido pela hipoxia



intermitente, mudanças redox e pró-inflamatórias, desse modo enfatizando um alvo potencial para evitar as morbidezes oxidativas em pessoas com apnêia do sono obstrutiva (OSA).

A Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 20060154856

5 (que é incorporado aqui por referência em sua totalidade) identifica a NADPH oxidase como uma importante fonte de lesão induzida por hipoxia intermitente no cérebro. Em outra forma de realização, a ativação da NADPH oxidase em pessoas com OSA contribui para as morbidezes cardiovasculares associadas com esta doença. O trajeto da NADPH oxidase é, portanto, um
10 alvo farmacoterapêutico valioso para morbidezes tanto neuro-comportamentais como cardiovasculares do distúrbio prevalecente, apnêia do sono. De acordo com um aspecto da presente invenção, a invenção fornece um método para tratar uma morbidez cardiovascular, uma morbidez neuro-comportamental ou uma combinação delas, resultantes da síndrome da
15 hipopnêia da apnêia do sono em um indivíduo, compreendendo administrar a dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um inibidor da NADPH oxidase e pelo menos um outro composto. Em uma forma de realização, pelo menos um outro composto é um inibidor do trajeto de sinalização de S-nitrosotiol. Os inibidores da NADPH oxidase incluem mas não são limitados a apocinina ou 4-hidróxi-3'-
20 metoxiacetofenona, N-vanililnonanamida e estaurosporina.

Em outra forma de realização, a invenção inclui uma combinação de um SNO com um agente destinado a reduzir a inflamação. Exemplos incluem um antagonista do receptor de leucotrieno (ou inibidor da
25 5-lipoxigenase), agente anti-histamina ou anti-inflamatório (p. ex., inibidor de COX-2 ou esteróide). Em um aspecto, a invenção inclui um método de utilizar tal composição combinada para tratar um paciente sem respiração normal.

Pacientes com respiração desordenada do sono têm fluxo de ar

turbulento, que provoca inflamação e reduz sua capacidade de eficientemente obter ar. Como examinado em outra parte aqui, os compostos de SNO aumentam o impulso respiratório e podem aumentar o diâmetro das passagens das vias aéreas superiores. Portanto, de acordo com a presente invenção, uma composição combinada compreendendo um SNO mais um composto antiinflamatório é útil para fornecer um benefício terapêutico complementar (Goldbart et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2005; 172: 364 – 370).

Por meio de um exemplo não limitativo, a terapia antagonista de leucotrieno, empregando composições e métodos da presente invenção, diminui a inflamação que resulta do fluxo de ar turbulento, ordenando a respiração de um paciente sofrendo de falta de respiração normal. Isto ocorre porque o fluxo de ar perturbado provoca inflamação que restringe mais o fluxo de ar, uma vez que a inflamação diminui o tamanho das passagens de fluxo de ar. De acordo com a presente invenção, os produtos da composição combinada, que incluem um agente antiinflamatório, são úteis para fornecer um benefício adicional para pacientes tanto adultos como pediátricos, com várias formas de respiração desordenada do sono.

Em um aspecto da invenção, um produto combinado com um antagonista de leucotrieno (ou um inibidor da 5-lipoxigenaseoxidase) é útil para tratar controle desordenado da respiração, enquanto, ao mesmo tempo, minimizando a inflamação associada com tais distúrbios da respiração.

Em outro aspecto da invenção, a invenção inclui uma composição combinada compreendendo três ou mais compostos para o tratamento de uma doença ou distúrbio envolvendo a falta de controle normal da respiração. A invenção também inclui métodos para tratar um mamífero, em que o método utiliza uma composição combinada compreendendo três ou mais compostos para o tratamento de uma doença ou distúrbio envolvendo a falta de controle normal da respiração. Uma composição de acordo com a invenção pode compreender um ou mais compostos de SNO. Em outra forma

2
M

de realização, uma composição de acordo com a presente invenção pode compreender três ou mais compostos não-SNO. Compostos úteis em uma composição combinada da invenção são descritos em detalhe em outra parte aqui.

5 Em outro aspecto da invenção, um método de tratar um paciente sem respiração normal compreende administrar um composto da presente invenção, como aqui descrito e, adicionalmente, tratar o paciente empregando um dispositivo para tratamento de falta de respiração normal. Como descrito em detalhe em outra parte aqui, tais dispositivos incluem mas
10 não são limitados a dispositivos CPAP e BiPAP.

Composições Farmacêuticas

A invenção também abrange o uso de composições farmacêuticas de uma apropriada proteína ou peptídeo e/ou ácido nucléico isolado para praticar os métodos da invenção. As composições e combinações 15 dos compostos expostos aqui podem ser usadas sozinhos ou em combinação com compostos adicionais para produzir efeitos complementares ou sinérgicos aditivos no tratamento de respiração desordenada e no tratamento de distúrbios da respiração relacionados com o sono.

Em outra forma de realização, as composições farmacêuticas úteis para praticar a invenção podem ser administradas para suprir uma dose entre 1 ng/kg/dia e 100 mg/kg/dia. Em outra forma de realização, as composições farmacêuticas úteis para praticar a invenção podem ser administrada para suprir uma dose entre 1 ng/kg/dia e 500 mg/kg/dia.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis que são úteis incluem 25 mas não são limitados a glicerol, água, solução salina, etanol e outras soluções salinas farmaceuticamente aceitáveis, tais como fosfatos e sais de ácidos orgânicos. Exemplos destes e outros veículos farmaceuticamente aceitáveis são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey).

As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas ou vendidas na forma de uma suspensão ou solução aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão ou solução pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida e pode compreender, além do ingrediente ativo, ingredientes adicionais, tais como os agentes dispersantes, agentes umectantes ou agentes de suspensão descritos aqui. Tais formulações injetáveis estéreis podem ser preparadas utilizando-se um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, tal como água ou 1,3-butano diol, por exemplo. Outros diluentes e solventes aceitáveis incluem mas não são limitados a solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônica e óleos fixos, tais como mono ou di-glicerídeos sintéticos.

As composições farmacêuticas que são úteis nos métodos da invenção podem ser administradas, preparadas, embaladas e/ou vendidas em formulações adequadas para via de administração oral, retal, vaginal, parenteral, tópica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica ou outra. Outras formulações contempladas incluem nanopartículas projetadas, preparações lipossomais, eritrócitos resselados contendo o ingrediente ativo e formulações imunologicamente baseadas.

As composições da invenção podem ser administradas por meio numerosas vias, incluindo mas não limitadas a vias de administração oral, retal, vaginal, parenteral, tópica, pulmonar, intranasal, bucal ou oftálmica. A(s) via(s) de administração serão prontamente evidentes para o artífice hábil e dependerá(ão) de qualquer número de fatores, incluindo o tipo e severidade da doença sendo tratada, o tipo e idade do paciente veterinário ou humano sendo tratado e similares.

As composições farmacêuticas que são úteis nos métodos da invenção podem ser administradas sistematicamente em formulações sólidas orais, oftálmicas, supositórios, aerossóis, tópicas ou outras formulações similares. Além do composto tal como sulfato de heparina ou um seu

equivalente biológico, tais composições farmacêuticas podem conter veículos farmaceuticamente aceitáveis e outros ingredientes sabidos aumentarem e facilitarem a administração do medicamento. Outras possíveis formulações, tais como nanopartículas, lipossomas, eritrócitos resselados e sistemas imunologicamente baseados podem também ser usadas para administrar os compostos de acordo com os métodos da invenção.

Compostos que são identificados utilizando-se qualquer um dos métodos descritos aqui e combinações de tais compostos podem ser formulados e administrados a um mamífero para tratamento de controle desordenado da respiração.

Tais composições farmacêuticas podem consistir do 15 ingrediente ativo apenas, em uma forma adequada para administração a um indivíduo, ou a composição farmacêutica pode compreender pelo menos um ingrediente ativo e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, um ou mais ingredientes adicionais ou alguma combinação destes. O ingrediente ativo pode estar presente na composição farmacêutica na forma de um éster ou sal fisiologicamente aceitável, tal como em combinação com um cátion ou ânion fisiologicamente aceitável, como é bem sabido na técnica.

Um obstáculo para administração tópica de farmacêuticos é a 20 camada de estrato córneo da epiderme. O estrato córneo é uma camada altamente resistente, consistindo de proteína, colesterol, esfingolipídeos, ácidos graxos livres e vários outros lipídeos e inclui células cornificadas e vivas. Um dos fatores que limitam a taxa de penetração (fluxo) de um composto através do estrato córneo é a quantidade de substância ativa que 25 pode ser carregada ou aplicada sobre a superfície da pele. Quanto maior a quantidade de substância ativa que é aplicada por unidade de área de pele, maior o gradiente de concentração entre a superfície da pele e as camadas inferiores da pele e, por sua vez, maior a força de difusão da substância ativa através da pele. Portanto, uma formulação contendo uma concentração maior

da substância ativa é mais provável resultar na penetração da substância ativa através da pele e, mais do que isso, em uma taxa mais consistente do que uma formulação tendo uma menor concentração, todas as outras coisas sendo iguais.

5 As formulações das composições farmacêuticas descritas aqui podem ser preparadas por qualquer método conhecido ou em seguida desenvolvido na técnica de farmacologia. Em geral, tais métodos preparatórios incluem a etapa de trazer o ingrediente ativo em associação com um veículo ou um ou mais de outros ingredientes acessórios e então, se 10 necessário ou desejável, conformar ou embalar o produto em uma desejada unidade de dose única ou múltipla.

Embora as descrições de composições farmacêuticas providas aqui sejam principalmente dirigidas a composições farmacêuticas que sejam adequadas para administração ética a humanos, será entendido pelo artífice 15 hábil que tais composições são geralmente adequadas para administração a animais de todos os tipos. A modificação das composições farmacêuticas adequadas para administração a humanos, a fim de tornar as composições adequadas para administração a vários animais, é bem entendida e o farmacologista veterinário comumente hábil pode projetar e realizar tais 20 modificações com experimentação, se alguma, meramente ordinária. Os indivíduos a que a administração das composições farmacêuticas da invenção são contempladas, incluem mas não são limitados a humanos e outros primatas, mamíferos incluindo mamíferos comercialmente importantes, tais como gado vacum, porcos, cavalos, carneiros, gatos e cães.

25 As composições farmacêuticas que são úteis nos métodos da invenção podem ser preparadas, embaladas ou vendidas em formulações adequadas para administração oral, retal, vaginal, parenteral, tópica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica, intratecal ou outra via. Outras formulações contempladas incluem nanopartículas, preparações lipossomais,

21
M

eritrócitos resselados contendo o ingrediente ativo e formulações imunologicamente baseadas, projetados.

Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada ou vendida a granel como uma dose unitária única ou 5 como uma pluralidade de doses unitárias únicas. Como aqui usado, uma “dose unitária” é uma quantidade distinta da composição farmacêutica compreendendo uma predeterminada quantidade do ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do ingrediente ativo que seria administrado a um indivíduo ou uma fração conveniente de tal 10 dosagem, tal como, por exemplo, metade ou um terço de tal dosagem.

As quantidades relativas do ingrediente ativo, veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer ingredientes adicionais de uma composição farmacêutica da invenção variarão, dependendo da identidade, tamanho e condição do indivíduo tratado e dependendo ainda da via pela qual 15 a composição é para ser administrada. Por meio de exemplo, a composição pode compreender entre 0,1% e 100% (p/p) do ingrediente ativo.

As formulações de liberação controlada ou sustentada de uma composição farmacêutica da invenção podem ser preparadas utilizando-se tecnologia convencional. Formulações adequadas para administração tópica incluem mas não são limitadas a preparações líquidas ou semi-líquidas, tais 20 como linimentos, loções, emulsões de óleo em água ou de água em óleo, tais como cremes, pomadas ou pastas, e soluções e suspensões. As formulações topicamente administráveis podem, por exemplo, compreender de cerca de 1% a cerca de 10% (p/p) de ingrediente ativo, embora a concentração do 25 ingrediente ativo possa ser tão elevada quanto o limite de solubilidade do ingrediente ativo no solvente. As formulações para administração tópica podem ainda compreender um ou mais dos ingredientes adicionais aqui descritos.

Podem ser usados aumentadores da permeação. Estes materiais

aumentam a taxa de penetração dos medicamentos através da pele. Aumentadores típicos da técnica incluem etanol, monolaurato de glicerol, PGML (monolaurato de polietileno glicol), dimetilsulfóxido e similares. Outros aumentadores incluem ácido oléico, álcool oleílico, etoxidiglicol, 5 laurocapram, ácidos alcanocarboxílicos, dimetilsulfóxido, lipídeos polares ou N-metil-2-pirrolidona.

Um veículo aceitável para suprimento tópico de algumas das composições da invenção podem conter lipossomas. A composição dos lipossomas e seu uso são conhecidos na técnica (por exemplo, vide 10 Constanza, Patente U.S. No. 6.323.219).

A fonte do composto ativo a ser formulado geralmente dependerá da forma particular do composto. As moléculas orgânicas pequenas e peptidila ou fragmentos oligo podem ser quimicamente sintetizados e fornecidos em uma forma pura, adequada para uso farmacêutico. Os produtos 15 de extratos naturais podem ser purificados de acordo com técnicas conhecidas na técnica. Fontes recombinantes de compostos são também disponíveis para aqueles de habilidade comum na técnica.

Em formas de realização alternativas, a composição farmacêutica topicamente ativa pode ser opcionalmente combinada com 20 outros ingredientes, tais como adjuvantes, antioxidantes, agentes quelantes, surfactantes, agentes de espumação, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de viscosidade, agentes tamponantes, conservantes e similares. Em outra forma de realização, uma intensificador de permeação ou penetração é incluído na composição e é eficaz na melhoria da penetração 25 percutânea do ingrediente ativo dentro e através do estrato córneo, com respeito a uma composição sem o intensificador de permeação. Vários intensificadores de permeação, incluindo ácido oléico, óleo álcool, etoxidiglicol, laurocapram, ácidos alcanocarboxílicos, dimetilsulfóxido, lipídeos polares ou N-metil-2-pirrolidona, são conhecidos daqueles hábeis na

38
M

técnica. Em outro aspecto, a composição pode ainda compreender um agente hidrofóbico, que funcione para aumentar a desordem na estrutura do estrato córneo e, assim, permita transporte aumentado através do estrato córneo. Vários agentes hidrotrópicos, tais como isopropil álcool, propileno glicol ou 5 xíleno sulfonato de sódio, são conhecidos daqueles hábeis na técnica.

A composição farmacêutica topicalmente ativa deve ser aplicada em uma quantidade eficaz para afetar as mudanças desejadas. Como aqui usado, "quantidade eficaz" significará uma quantidade suficiente para cobrir a região da pele em que uma mudança é desejada. Um composto ativo 10 deve estar presente na quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 15% em peso por volume da composição. Mais preferível, deve estar presente em uma quantidade de cerca de 0,0005% a cerca de 5% da composição; muitíssimo preferivelmente, deve estar presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 1% da composição. Tais compostos podem ser sintética ou 15 naturalmente derivados.

Derivativos líquidos e extratos naturais produzidos diretamente de fontes biológicas podem ser empregados nas composições desta invenção, em uma concentração (p/v) de cerca de 1 a cerca de 99%. As frações de extratos naturais e inibidores da protease podem tem uma taxa preferida diferente, de cerca de 0,01% a cerca de 20% e, mais preferivelmente, de cerca de 1% a cerca de 10% da composição. Naturalmente, misturas dos agentes ativos desta invenção podem ser combinadas e usadas juntas na mesma formulação ou em aplicações seriais de diferentes formulações.

25 A composição da invenção pode compreender um conservante de cerca de 0,005% a 2,0% por peso total da composição. O conservante é usado para evitar estrago no caso de um gel aquoso, por causa do repetido uso pelo paciente, quando é exposta a contaminantes do meio-ambiente de, por exemplo, exposição a ar ou a pele do paciente, incluindo contato com os

dedos usados para aplicar uma composição da invenção, tal como um gel ou creme terapêutico. Exemplos de conservantes úteis de acordo com a presente invenção incluem mas não são limitados àqueles selecionados do grupo consistindo de benzil álcool, ácido sórbico, parabenos, imiduréia e suas combinações. Um conservante particularmente preferido é uma combinação de cerca de 0,5% a 2,0% de benzil álcool e 0,05% a 0,5% de ácido sórbico.

A composição preferivelmente inclui um antioxidante e um agente quelante que inibe a degradação do composto para uso na invenção na formulação de gel aquosa. Antioxidantes preferidos para alguns compostos são BHT, BHA, alfa-tocoferol e ácido ascórbico na faixa preferida de cerca de 0,01% a 0,3% e, mais preferivelmente, BHT na faixa de 0,03% a 0,1 % em peso do peso total da composição. Preferivelmente, o agente quelante está presente em uma quantidade de 0,01% a 0,5% em peso de peso total da composição. Agentes quelantes particularmente preferidos incluem sais edetatos (p. ex., edetato dissódico) e ácido cítrico na faixa de peso de cerca de 0,01% a 0,20% e, mais preferivelmente, na faixa de 0,02% a 0,10 % em peso de peso total da composição. O agente quelante é útil para quesar íons metálicos da composição, que pode ser prejudicial para a vida em prateleira da formulação. Embora BHT e edetato dissódico sejam o antioxidante e agente quelante particularmente preferidos, respectivamente, para alguns compostos, outros antioxidantes e agentes quelantes adequados e equivalentes podem substituir portanto, como seria sabido por aqueles hábeis na técnica.

Preparações de liberação controlada podem também ser usadas e os métodos para o uso de tais preparações são conhecidos daqueles hábeis na técnica.

Em alguns casos, as formas de dosagem a ser usadas podem ser providas como liberação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos delas, usando-se, por exemplo, hidroxipropil metilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos,

revestimentos de multicamadas, micropartículas, lipossomas ou microesferas ou uma combinação deles, para prover o desejado perfil de liberação em proporções variáveis. Formulações de liberação controlada adequadas, conhecidas daqueles de habilidade comum na técnica, incluindo aquelas descritas aqui, podem ser prontamente selecionadas para uso com as composições farmacêuticas da invenção. Assim, formas de dosagem unitária única, adequadas para administração oral, tais como tabletes, cápsulas, cápsulas de gel, e tabletes conformados em cápsulas, que são adaptados para liberação controlada, são abrangidas pela presente invenção.

A maioria dos produtos farmacêuticos de liberação controlada têm um objetivo comum de melhorar a terapia do medicamento em relação àquela obtida por suas contrapartes não-controladas. Idealmente, o uso de uma preparação de liberação controlada otimamente projetada no tratamento médico é caracterizado por um mínimo de substância medicamento sendo empregada para curar ou controlar a condição em um tempo mínimo. As vantagens das formulações de liberação controlada incluem atividade prolongada do medicamento, reduzida freqüência de dosagem e aumentada complacência do paciente. Além disso, as formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo de início da ação ou outras características, tais como nível sangüíneo do medicamento e, assim, podem afetar a ocorrência de efeitos colaterais.

A maioria das formulações de liberação controlada é projetada para inicialmente liberar uma quantidade de medicamento que prontamente produza o desejado efeito terapêutico e, gradual e continuamente, libere as outras quantidades de medicamento, para manter este nível de efeito terapêutico durante um período prolongado de tempo. A fim de manter este nível constante de medicamento no corpo, o medicamento deve ser liberado da forma de dosagem em uma taxa que substitua a quantidade de medicamento sendo metabolizada e excretada do corpo.

AP
m

A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por vários indutores, por exemplo, pH, temperatura, enzimas, água ou outras condições fisiológicas ou compostos. A expressão "componente de liberação controlada" no contexto da presente invenção é definido aqui como um composto ou compostos incluindo mas não limitados a polímeros, matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, lipossomas ou microesferas ou uma combinação deles, que facilite a liberação controlada do ingrediente ativo.

As suspensões líquidas podem ser preparadas utilizando-se métodos convencionais para obter-se suspensão do ingrediente ativo em um veículo aquoso ou oleoso. Veículos aquosos incluem, por exemplo, água e solução salina isotônica. Os veículos oleosos incluem, por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico, óleos vegetais tais como de amendoim, oliva, gergelim ou coco, óleos vegetais fracionados e óleos minerais tais como parafina líquida. As suspensões líquidas podem ainda compreender um ou mais ingredientes adicionais, incluindo mas não limitado a agentes de suspensão, agentes dispersantes ou umectantes, agentes emulsificantes, demulcentes, conservantes, tampões, sais, aromatizantes, agentes colorantes e agentes adoçantes. As suspensões oleosas podem ainda compreender um agente de espessamento. Agentes de suspensão conhecidos incluem mas não são limitados a xarope de sorbitol, gorduras comestíveis hidrogenadas, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma acácia e derivativos de celulose, tais como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose. Agentes dispersantes ou umectantes conhecidos incluem mas não são limitados a fosfatídeos naturalmente ocorrentes, tais como lecitina, produtos de condensação de um óxido de alquileno com um ácido graxo, com um álcool alifático de cadeia longa, com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um hexitol ou com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (p. ex.,

polioxietileno estearato, heptadecaetilenoxicetanol, monoleato de polioxietileno sorbitol e monoleato de polioxietileno sorbitano, respectivamente). Agentes emulsificantes conhecidos incluem mas não são limitados a lecitina e goma arábica. Conservantes conhecidos incluem mas não são limitados a metil, etil ou n-propil-para-hidroxibenzoatos, ácido ascórbico e ácido sórbico. Agentes adoçantes conhecidos incluem, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol, sacarose e sacarina. Agentes espessantes conhecidos para suspensões oleosas incluem, por exemplo, cera de abelha, parafina dura e álcool cetílico.

As soluções líquidas do ingrediente ativo em solventes aquosos ou oleosos podem ser preparadas substancialmente da mesma maneira que as suspensões líquidas, a diferença principal sendo que o ingrediente ativo é dissolvido, em vez de suspenso no solvente. As soluções líquidas da composição farmacêutica da invenção podem compreender cada um dos compostos descritos com respeito às suspensões líquidas, sendo entendido que os agentes de suspensão não necessariamente auxiliarão a dissolução do ingrediente ativo no solvente. Os solventes aquosos incluem, por exemplo, água e solução salina isotônica. Os solventes oleosos incluem, por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos, álcool etílico, óleos vegetais tais como óleo de amendoim, oliva, gergelim ou coco, óleos vegetais fracionados e óleos minerais tais como parafina líquida.

As formulações em pó e granulares de uma preparação farmacêutica da invenção podem ser preparadas utilizando-se métodos conhecidos. Tais formulações podem ser administradas diretamente a um indivíduo, usadas, por exemplo, para formar tabletes, para encher cápsulas ou para preparar uma suspensão ou solução aquosa ou oleosa pela adição nela de um veículo aquoso ou oleoso. Cada uma destas formulações podem ainda compreender um ou mais de agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um conservante. Excipientes adicionais, tais como cargas e

agentes adoçantes, aromatizantes ou colorantes, podem também ser incluídos nestas formulações.

Uma composição farmacêutica da invenção pode também ser preparada, embalada ou vendida na forma de uma emulsão de óleo-em-água ou uma emulsão de água-em-óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, um óleo mineral tal como parafina líquida, ou uma combinação destes. Tais composições podem ainda compreender um ou mais agentes emulsificantes, tais como gomas naturalmente ocorrentes, tais como goma arábica ou goma tragacanto, fosfatídeos naturalmente ocorrentes, tais como fosfatídeo de soja ou lecitina, ésteres ou ésteres parciais derivados de combinações de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tais como monoleato de sorbitano e produtos de condensação de tais ésteres parciais com óxido de etileno, tais como monoleato de polioxietileno sorbitano. Estas emulsões podem também conter ingredientes adicionais, incluindo, por exemplo, agentes adoçantes ou aromatizantes.

Como aqui usado, um líquido "oleoso" é um que compreende uma molécula líquida contendo carbono e que exiba um caráter menos polar do que a água.

Uma formulação de uma composição farmacêutica da invenção, adequada para administração oral, pode ser preparada, embalada ou vendida na forma de uma unidade de dose sólida distinta, incluindo mas não limitada a tablete, cápsula dura ou macia, uma cápsula em forma de selo, um trocisco ou uma pastilha, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. Outras formulações adequadas para administração oral incluem mas não são limitadas a uma formulação em pó ou granular, uma suspensão aquosa ou oleosa ou solução oleosa, uma pasta, um gel, pasta de dente, um colutório, um revestimento, um enxágüe oral ou uma emulsão. Os termos enxágüe oral e colutório são usados intercambiavelmente aqui.

Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada ou vendida em uma formulação adequada para administração oral ou bucal. Tal formulação pode compreender mas não é limitada a um gel, um líquido, uma suspensão, uma pasta, pasta de dente, um colutório ou enxágüe oral, e um revestimento. Por exemplo, um enxágüe oral da invenção pode compreender um composto da presente invenção a cerca de 1,4%, gliconato de clorexidina (0,12%), etanol (11,2%), sacarina sódica (0,15%), FD&C Blue No. 1 (0,001%), óleo de hortelã-pimenta (0,5%), glicerina (10,0 %), Tween 60 (0,3 %) e água até 100%. Em outra forma de realização, uma pasta de dente da invenção pode compreender um composto da presente invenção a cerca de 5,5%, sorbitol, 70% em água (25,0%), sacarina sódica (0,15 %), lauril sulfato de sódio (1,75 %), carbopol 934, dispersão de 6% (15 %), óleo de hortelã (1,0 %), hidróxido de sódio, 50% em água (0,76 %), diidrato de fosfato de cálcio (45 %) e água a 100%. Os exemplos de formulações aqui descritos não são exaustivos e inferindo-se que a invenção inclui modificações adicionais destas e outras formulações não descritas aqui, porém que são conhecidas daqueles hábeis na técnica.

Um tablete compreendendo o ingrediente ativo pode, por exemplo, ser produzido comprimindo-se ou moldando-se o ingrediente ativo, opcionalmente com um ou mais ingredientes adicionais. Os tabletes comprimidos podem ser preparados por compressão, em um dispositivo adequado, do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tal como um pó ou preparação granular, opcionalmente misturado com um ou mais de aglutinante, lubrificante, excipiente, agente tensoativo e um agente dispersante. Os tabletes moldados podem ser produzidos moldando-se, em um dispositivo adequado, uma mistura do ingrediente ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos líquido suficiente para umedecer a mistura. Excipientes farmaceuticamente aceitáveis usados na manufatura de tabletes incluem mas não são limitados a diluentes inertes, agentes de

54
m

granulação e desintegração, agentes aglutinantes e agentes lubrificantes. Agentes dispersantes conhecidos incluem mas não são limitados a amido de batata e glicolato de amido de sódio. Agentes tensoativos conhecidos incluem mas não são limitados a lauril sulfato de sódio. Diluentes conhecidos incluem 5 mas não são limitados a carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio, fosfato hidrogenado de cálcio e fosfato de sódio. Agentes granulantes e desintegrantes conhecidos incluem mas não são limitados a amido de milho e ácido algínico. Agentes de aglutinação conhecidos incluem mas não são limitados a gelatina, goma 10 arábica, amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropil metilcelulose. Agentes lubrificantes conhecidos incluem mas não são limitados a estearato de magnésio, ácido esteárico, sílica e talco.

Os tabletes podem ser não revestidos ou podem ser revestidos usando-se métodos conhecidos para obter-se desintegração retardada no trato 15 gastrintestinal de um indivíduo, desse modo fornecendo-se liberação sustentada e absorção do ingrediente ativo. Por meio de exemplo, um material tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser usado para revestir os tabletes. Ainda como exemplo, os tabletes podem ser revestidos usando-se métodos descritos nas Patentes U.S. Nos. 4.256.108; 20 4.160.452; e 4.265.874 para formar tabletes de liberação osmoticamente controladas. Os tabletes podem ainda compreender um agente adoçante, um agente aromatizante, um agente colorante, um conservante ou alguma combinação destes, a fim de fornecer uma preparação farmaceuticamente elegante e palatável.

25 Cápsulas duras compreendendo o ingrediente ativo podem ser produzidas usando-se uma composição fisiologicamente degradável, tal como gelatina. Tais cápsulas duras compreendem o ingrediente ativo e podem ainda compreender ingredientes adicionais, incluindo, por exemplo, um diluente sólido inerte, tal como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim.

Cápsulas de gelatina macias, compreendendo o ingrediente ativo, podem ser produzidas usando-se uma composição fisiologicamente degradável, tal como gelatina. Tais cápsulas macias compreendem o ingrediente ativo, que pode ser misturado com água ou um meio oleoso, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Formulações líquidas de uma composição farmacêutica da invenção, que são adequadas para administração oral, podem ser preparadas, embaladas e vendidas em forma líquida ou na forma de um produto seco, destinado para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso.

Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada ou vendida em uma formulação adequada para administração retal. Tal composição pode ser na forma de, por exemplo, um supositório, uma preparação de enema de retenção e uma solução para irrigação retal ou colônica.

Formulações de supositório podem ser produzidas combinando-se o ingrediente ativo com um excipiente farmaceuticamente aceitável não-irritativo, que seja sólido em temperatura ambiente comum (isto é, cerca de 20 °C) e que seja líquido na temperatura retal do indivíduo (isto é, cerca de 37 °C em um humano saudável). Excipientes farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não são limitados a manteiga de cacau, polietileno glicóis e vários glicerídeos. As formulações de supositório podem ainda compreender vários ingredientes adicionais, incluindo mas não limitado a antioxidantes e conservantes.

As preparações ou soluções de enema de retenção para irrigação retal ou colônica podem ser produzidos combinando-se o ingrediente ativo com um veículo líquido farmaceuticamente aceitável. Como é bem sabido na técnica, as preparações de enema podem ser administradas usando-se, e podem ser embaladas dentro de, um dispositivo de suprimento,

adaptado à anatomia retal do indivíduo. As preparações de enema podem ainda compreender vários ingredientes adicionais, incluindo mas não limitado a antioxidantes, e conservantes.

Métodos para impregnar ou revestir um material com uma composição química são conhecidos na técnica e incluem mas não são limitados a métodos de depositar ou ligar uma composição química em uma superfície, métodos de incorporar uma composição química dentro da estrutura de um material durante a síntese do material (isto é, tal como com um material fisiologicamente degradável) e métodos de absorver uma solução ou suspensão aquosa ou oleosa dentro de um material absorvente, com ou sem subsequente secagem.

Como aqui usado, “administração parenteral” de uma composição farmacêutica inclui qualquer via de administração caracterizada por rompimento físico de um tecido de um indivíduo e administração da composição farmacêutica através da abertura do tecido. A administração parenteral assim inclui mas não é limitada à administração de uma composição farmacêutica por injeção da composição, pela aplicação da composição através de uma incisão cirúrgica, por aplicação da composição através de um ferimento não-cirúrgico penetrando no tecido e similares. Em particular, a administração parenteral é contemplada incluir mas não é limitada a injeção subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, intrasternal e técnicas de infusão dialítica dos rins.

Formulações de uma composição farmacêutica adequada para administração parenteral compreendem o ingrediente ativo combinado com um veículo farmaceuticamente aceitável, tal como água estéril ou solução salina isotônica estéril. Tais formulações podem ser preparadas, embaladas ou vendidas em uma forma adequada para administração por bolo ou por administração contínua. As formulações injetáveis podem ser preparadas, embaladas ou vendidas em forma de dosagem unitária, tal como em ampolas ou em recipientes de multi-doses, contendo um conservante. As formulações

Lph
M

para administração parenteral incluem mas não são limitadas a suspensões, soluções, emulsões em veículos oleosos ou aquosos, pastas e formulações implantáveis de liberação sustentada ou biodegradável. Tais formulações podem ainda compreender um ou mais ingredientes adicionais, incluindo mas não limitados a agentes de suspensão, estabilização ou dispersão. Em uma forma de realização de uma formulação para administração parenteral, o ingrediente ativo é provido em forma seca (isto é, pó ou granular) para reconstituição com um veículo adequado (p. ex., água livre de pirogênio estéril) antes da administração parenteral da composição reconstituída.

As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas ou vendidas na forma de uma suspensão ou solução aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão ou solução pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida e pode compreender, além do ingrediente ativo, ingredientes adicionais, tais como agentes dispersantes, agentes umectantes ou agentes de suspensão aqui descritos. Tais formulações estéreis podem ser preparadas empregando-se um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, tal como água ou 1,3-butano diol, por exemplo. Outros diluentes e solventes aceitáveis incluem mas não são limitados a solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônica e óleos fixos, tais como mono ou diglicerídeos sintéticos. Outras formulações parenteralmente administráveis que são úteis incluem aquelas que compreendem o ingrediente ativo em forma microcristalina, em uma preparação lipossomal ou como um componente de um sistema polimérico biodegradável. As composições para liberação sustentada ou implantação podem compreender materiais polímericos ou hidrofóbicos farmaceuticamente aceitáveis, tais como uma emulsão, uma resina de troca de íons, um polímero moderadamente solúvel ou um sal moderadamente solúvel.

Uma composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada ou vendida em uma formulação adequada para

58
m

administração bucal. Tais formulações podem, por exemplo, ser na forma de tabletes ou pastilhas preparados utilizando-se métodos convencionais e podem, por exemplo, ter 0,1 a 20% (p/p) de ingrediente ativo, o equilíbrio compreendendo uma composição oralmente dissolvível ou degradável e, 5 opcionalmente, um ou mais dos ingredientes adicionais aqui descritos. Alternativamente, formulações adequadas para administração bucal podem compreender um pó ou uma solução ou suspensão aerossolizada ou atomizada, compreendendo o ingrediente ativo. Tais formulações em pó aerossolizadas, quando dispersas, preferivelmente têm um tamanho médio de 10 partícula ou gotícula de cerca de 0,1 a cerca de 200 nanômetros e podem ainda compreender um ou mais dos ingredientes adicionais aqui descritos.

Como aqui usado, “ingredientes adicionais” incluem mas não são limitados a um ou mais dos seguintes: excipientes; agentes tensoativos; agentes dispersantes; diluentes inertes; agentes de granulação e desintegração; 15 agentes de aglutinação; agentes de lubrificação; agentes adoçantes; agentes aromatizantes; agentes colorantes; conservantes; composições fisiologicamente degradáveis, tais como gelatina; veículos e solventes aquosos; veículos e solventes oleosos; agentes de suspensão; agentes de dispersão ou umectantes; agentes de emulsificação, demulcentes; tampões; 20 sais; agentes de espessamento; cargas; agentes emulsificantes; antioxidantes; antibióticos; agentes antifúngicos; agentes estabilizantes; e materiais poliméricos ou hidrofóbicos farmaceuticamente aceitáveis. Outros “ingredientes adicionais”, que podem ser incluídos nas composições farmacêuticas da invenção, são conhecidos na técnica e descritos, por 25 exemplo, em Genaro, ed. (1985, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA), que é incorporado aqui por referência.

Tipicamente, as dosagens do composto da presente invenção que podem ser administradas a um animal, preferivelmente um humano, variarão dependendo de qualquer número de fatores, incluem mas não são

limitado ao tipo de animal e tipo de estado doentio sendo tratado, a idade do animal e a via de administração.

O composto pode ser administrado a um animal tão freqüentemente quanto diversas vezes diariamente, ou pode ser administrado 5 menos freqüentemente, tal como uma vez por dia, uma vez por semana, uma vez cada dois dias, uma vez por mês ou menos freqüentemente, tal como uma vez cada diversos meses ou mesmo uma vez por ano ou menos. A freqüência da dose será prontamente evidente para o artífice hábil e dependerá de qualquer número de fatores, tais como mas não limitado ao tipo e severidade 10 da doença sendo tratada, do tipo e idade do animal etc.

EXEMPLOS

A invenção é agora descrita com referência aos seguintes Exemplos. Estes Exemplos são providos para fins de ilustração somente e a invenção não é limitada a estes Exemplos, porém sem dúvida abrange todas as 15 variações que são evidentes, como resultado dos ensinamentos aqui fornecidos.

Exemplo 1: Métodos de Testar Composições Combinadas

Um método estabelecido para avaliar os efeitos de medicamentos que agem no controle de respiração é criar sistemas fechados onde os fatores chave que afetam a respiração podem ser controlados e monitorados rigidamente. 20 Por exemplo, sistemas de controle são estabelecidos para concentração de oxigênio, concentração de dióxido de carbono e pressão atmosférica.

Para avaliações baseadas em animais, sistemas estão disponíveis que permitem, para todo corpo ou somente para nariz, avaliação 25 de medidas de função respiratória múltiplas. Existem também modelos de animais estabelecidos (p. ex. porquinho-da-índia, cachorro, roedor) de respiração em combinação com alergia, inflamação, COPD e uso de narcótico analgésico. Por meio de um exemplo não limitante, Lovelace Respiratory Research Institute (Albuquerque, NM) possui extensiva experiência em estabelecer tais modelos como parte de avaliação para novos medicamentos e

propostas de exposição ambiental.

Sistemas similares foram estabelecidos para teste humano. Hildebrandt et al. (Blood 2002; 99: 1552 – 1555) descreveu um protocolo que foi usado para avaliação da N-acetilcisteína, sob condições variáveis de concentrações de oxigênio e bióxido de carbono. Além disso, as forças armadas dos Estados Unidos (Naval Aerospace Medical Research Command, Pensacola FL, US Army Research Institute of Environmental Medicine, Natick, Ma) desenvolveram métodos que incluem sistemas de exposição/monitoramento tanto de corpo inteiro como somente de face (Sausen et al., Aviat Space Environ Med 2003; 74: 1190 – 7).

Finalmente, pacientes hospitalizados, que são conectados a dispositivos de ventilação mecânica, representam uma oportunidade de avaliar rigorosamente os efeitos dos medicamentos sobre a respiração. Os níveis de oxigênio e bióxido de carbono podem ser controlados em um ambiente em que os parâmetros de respiração são medidos em uma base minuto-a-minuto.

Além dos sistemas baseados em animal e humano descritos acima, há um campo emergente em que certos marcadores bioquímicos são usados para indicar estresse oxidativo crônico resultante da hipoxia. Um exemplo é o uso de vários isoprostanos para indicar o estresse oxidativo (Cracowski JL e Durand T. Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 417 – 27).

As descrições de cada uma e de toda patente, pedido de patente e publicação citados aqui são por este meio incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

Embora esta invenção tenha sido descrita com referência a formas de realização específicas, é evidente que outras formas de realização e variações desta invenção podem ser imaginadas por outras pessoas hábeis na técnica, sem desvio dos verdadeiros espírito e escopo da invenção. As reivindicações anexas são destinadas a ser interpretadas como incluindo todas tais formas de realização e variações equivalentes.



REIVINDICAÇÕES

1. Composição terapêutica para estabilizar o ritmo respiratório,
caracterizada pelo fato de compreender:

5 a. uma primeira composição compreendendo um primeiro
composto de S-nitrosotiol; e

 b. uma segunda composição compreendendo um segundo
composto que não é composto de S-nitrosotiol, em que dito segundo
composto tem a atividade de estabilizar o ritmo respiratório.

10 2. Uso de uma composição terapêutica como definida na
reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um
medicamento para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero.

 3. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de o dito segundo composto ser um composto que tem
a capacidade de estabilizar o ritmo respiratório.

15 4. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 3,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser selecionado do grupo
consistindo de um inibidor da anidrase carbônica, um estimulante respiratório,
um antagonista de narcótico e um hormônio.

20 5. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser um composto que tem a
atividade de aumentar a desobstrução das vias aéreas superiores.

25 6. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 5,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser selecionado do grupo
consistindo de um agonista da serotonina, um antagonista da serotonina, um
antidepressivo tetracíclico, um agente que atua sobre a dopamina e um agente
que atua sobre a norepinefrina.

 7. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser um composto que tem a
atividade de promover a insônia.

8. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser um composto que tem a
atividade de diminuir convulsões.

9. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser um composto que tem a
atividade de aumentar a desobstrução das vias aéreas superiores pela
diminuição da inflamação.

10. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 9,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser selecionado do grupo
10 consistindo de uma anti-histamina, um antagonista do leucotrieno, um
inibidor da 5-lipoxigenase, um esteróide e um inibidor de COX-2.

11. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ter a atividade de diminuir o
impulso respiratório.

15 12. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 11,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto se selecionado do grupo
consistindo de um analgésico opióide, um hipnótico sedativo e um anestésico
geral.

20 13. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ter a atividade de melhorar
a função pulmonar.

14. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 13,
caracterizada pelo fato de dito segundo composto ser selecionado do grupo
consistindo de um esteróide, um bronco-dilatador e um anti-colinérgico.

25 15. Composição de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de compreender ainda um terceiro composto, em que
dito terceiro composto é um composto de S-nitrosotiol.

16. Composição de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de compreender ainda um terceiro composto, dito

XX
m

terceiro composto não sendo um composto de S-nitrosotiol.

17. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero.

5 18. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero em combinação com um dispositivo de auxílio da ventilação para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero.

10 19. Uso como definido na reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito dispositivo de auxílio da ventilação é selecionado do grupo consistindo de um ventilador mecânico, um dispositivo CPAP e um dispositivo BiPAP.

15 20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma composição terapêutica como definida na reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

21. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero.

20 22. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero pela via de administração selecionada do grupo consistindo de parenteral, oral e bucal.

25 23. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero pela via de administração selecionada do grupo consistindo de transdérmica, intravenosa, intramuscular e intradérmica.

24. Composição terapêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para estabilizar o ritmo respiratório de um mamífero pela administração por pelo menos duas vias de administração.

SR
m

25. Uma primeira composição terapêutica compreendendo um composto S-nitrosotiol e uma segunda composição terapêutica compreendendo um segundo composto que não o composto S-nitrosotiol, caracterizada pelo fato de que o primeiro e segundo compostos terapêuticos 5 são para aumentar a ventilação diminuta (V_E) no nível dos centros de controle respiratório do tronco cerebral do núcleo do trato solitário.

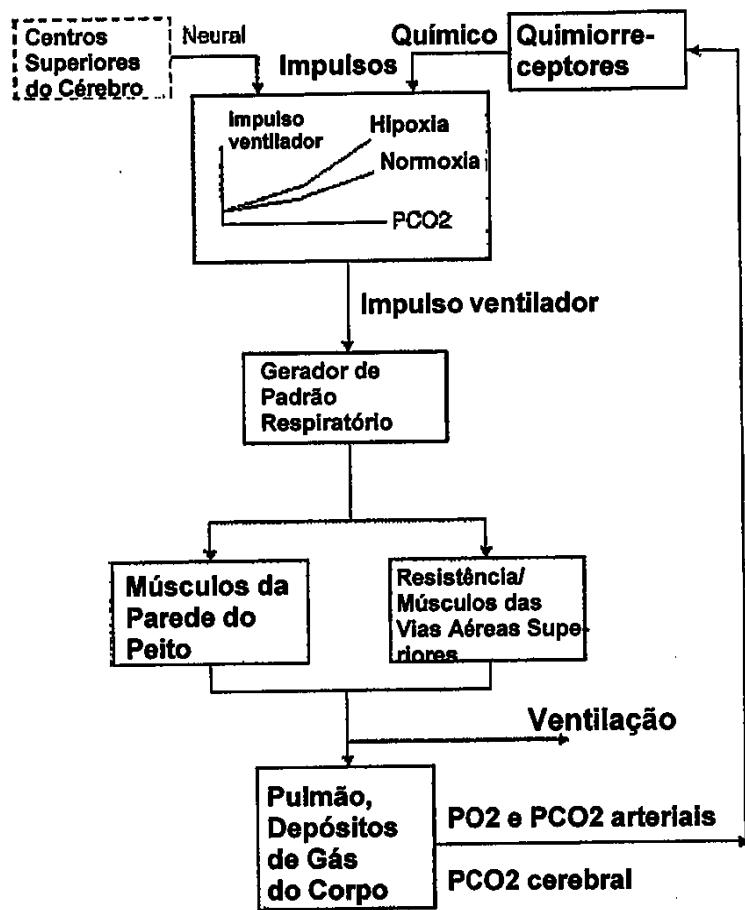


Fig. 1

Controle Normal da Respiração

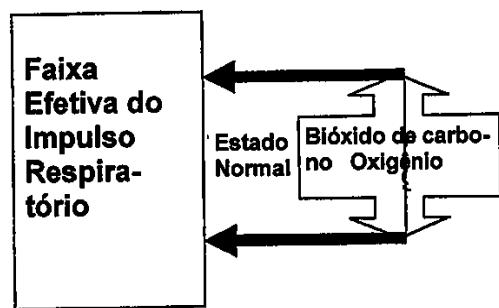


Fig. 2A

Controle Desordenado da Respiração

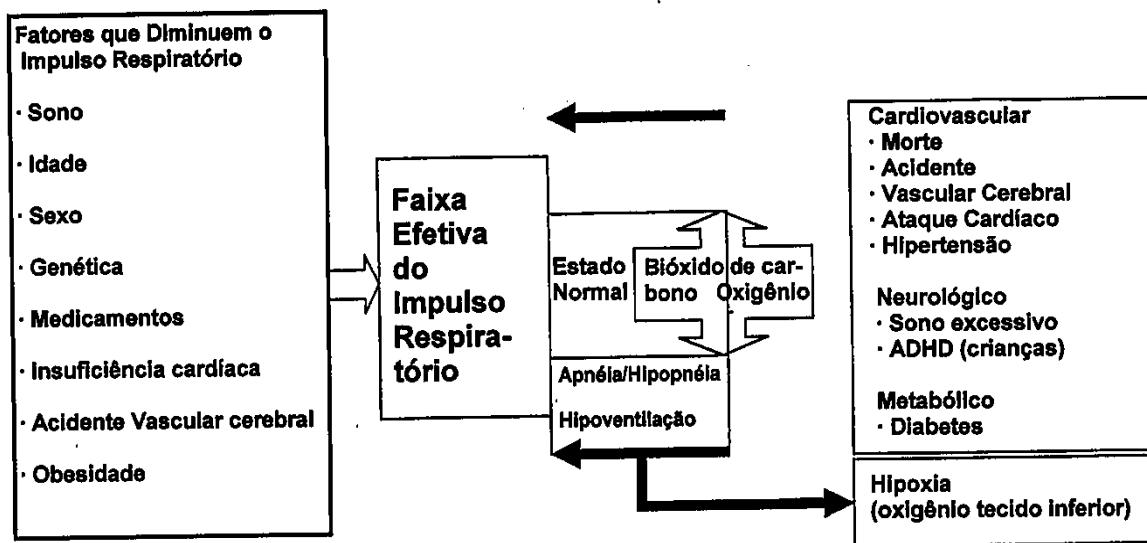


Fig. 2B

50

uv

Análise Racional para Farmacoterapia

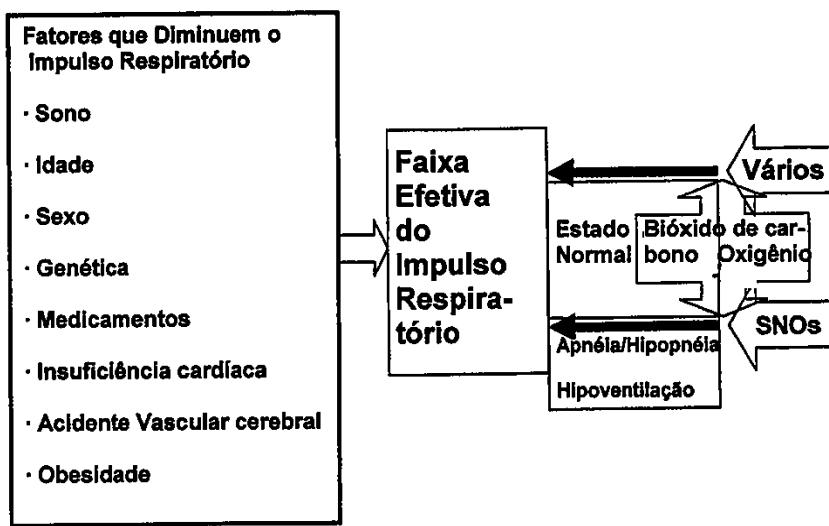


Fig. 2C

2/2
m

RESUMO

“COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, UMA PRIMEIRA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO S-NITROSOTIOL E UMA SEGUNDA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA COMPREENDENDO UM SEGUNDO COMPOSTO QUE NÃO O COMPOSTO S-NITROSOTIOL”

A presente invenção é direcionada a um método de tratar uma falta de controle da respiração normal, incluindo o tratamento da apnéia e hipoventilação associadas com o sono, obesidade, certos remédios e outras condições médicas. Em um aspecto, a invenção é direcionada ao tratamento de controle desordenado da respiração, pela administração de uma composição compreendendo uma combinação de dois ou mais compostos, pelo menos um dos quais trata a falta de respiração normal. Em um aspecto, um composto é um agente nitrosilante-S.