



MD/EP 3746126 T2 2024.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3746126 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/138 (2006.01.01)
A61K 31/216 (2006.01.01)
A61K 45/06 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61P 11/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 1230 (22) Data de depozit: 2019.01.30 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19705634.4, 2019.01.30 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3746126, 2020.12.09 (31) Numărul cererii prioritare: 201862623892 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.01.30 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2024, 2024.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 31/2024, 2024.07.31 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2020, 2020.12.31
(71) Solicitant: APNIMED, INC. (DELAWARE), US (72) Inventatori: MILLER Lawrence G., US; WOHL Barry, US; LUNSMANN Walter J., US (73) Titular: APNIMED, INC. (DELAWARE), US (74) Mandatar autorizat: ȚURCAN Cristian	

(54) Metode și compoziții pentru tratamentul apneei în somn sau sforăitului simplu

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice care conțin (R) -oxibutinină și un inhibitor al recaptării norepinefrinei (NRI) și la metode de tratament al apneei în somn care prevede administrarea de (R) -oxibutinină și un inhibitor al recaptării norepinefrinei (NRI). În unele exemplare, NRI este atomoxetină.

Revendicări: 19

Figuri: 1

MD/EP 3746126 T2 2024.12.31

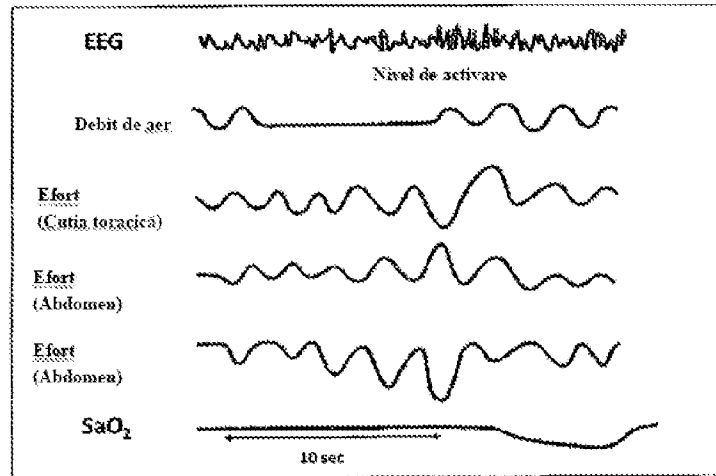


FIG. 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****Referință la cererea aferentă**

Prezenta cerere solicită prioritate în temeiul articolului 35 USC 119 E () din cererea provizorie 62/623, 892 din SUA, depusă la 30 ianuarie 2018

Domeniul tehnic

Prezenta invenție prezintă compoziții farmaceutice care cuprinde (R)-oxibutinină și atomoxetină pentru utilizare într-o metodă de tratare a apneei în somn sau sforăitului simplu.

Fond

Apneea obstructivă în somn (AOS) este o tulburare frecventă cauzată de colapsul căilor respiratorii faringiene în timpul somnului. AOS poate avea consecințe grave asupra sănătății.

Atomoxetina și oxibutinină în apneea obstructivă în somn, NCT02908529, arhiva ClinicalTrials.gov, 2019 se referă la un protocol de studiu pentru testarea efectului atomoxetinei și oxibutininei administrate împreună asupra trăsăturilor fenotipului apneei obstructive în somn (AOS) și severității AOS în timpul somnului.

Rezumat

Prezenta invenție furnizează (i) Atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare în tratamentul unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene, metoda cuprinzând administrarea la o persoană a unei cantități eficiente de (i) atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90% și în care condiția asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

Invenția prevede, de asemenea, o compoziție farmaceutică care cuprinde (i) atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, într-o substanță purtătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare decât sau egal cu 90%, și în care compoziția este utilizată în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene și în care compoziția este utilizată în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

Prezenta invenție furnizează (i) un inhibitor al recaptării norepinefrinei (NRI) și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare așa cum s-a definit mai sus, în care NRI este atomoxetină, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90 % și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

Exemplele de realizare ale invenției pot include una sau mai multe dintre următoarele caracteristici opționale.

În unele exemple de realizare, Atomoxetina este administrată la o doză de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 mg (de exemplu aproximativ 25 până la aproximativ 75 mg). În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinină este într-o formulare cu eliberare imediată. În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinină este într-o formulare cu eliberare prelungită. În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinină este administrată la o doză de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg.

De exemplu, (R)-oxibutinină poate fi într-o formulare cu eliberare imediată și administrată la o doză de la aproximativ 2,5 până la aproximativ 10 mg. Sau, de exemplu, (R)-oxibutinină poate fi într-o formulare cu eliberare prelungită și poate fi administrată la o doză de la aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg. Condiția asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este Apneea în somn sau Sforăitul simplu. De exemplu, afecțiunea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene poate fi Apneea obstructivă a somnului (AOS). În unele variante de realizare, persoana este într-o stare nu complet conștientă (de exemplu, somn). În unele exemple de realizare, NRI și (R)-oxibutinină sunt administrate într-o singură compoziție. În unele exemple de realizare, compoziția unică este o formă de administrare orală (de exemplu, un sirop, pilulă, tabletă, pastilă, capsulă sau platură).

Invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un inhibitor al recaptării norepinefrinei (NRI) și (ii) oxibutinină (R) substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, într-o substanță purtătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care NRI este atomoxetină, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90%, în care compoziția este utilizată în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

Exemplele de realizare ale acestui aspect al invenției pot include una sau mai multe dintre următoarele caracteristici opționale.

În unele variante de realizare, Atomoxetina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 mg (de exemplu, aproximativ 25 până la aproximativ 75 mg). În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinina este într-o formulare cu eliberare imediată. În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinina este într-o formulare cu eliberare prelungită. În unele exemple de realizare, (R)-oxibutinina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg. De exemplu, (R)-oxibutinina poate fi într-o formulare cu eliberare imediată și poate fi prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2,5 până la aproximativ 10 mg. Sau, de exemplu, (R)-oxibutinina poate fi într-o formulare cu eliberare prelungită și poate fi prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg. Compoziția este utilizată în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene, în care condiția menționată asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este Apneea în Somn sau Sforăitul simplu. În unele exemple de realizare, condiția asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea obstructivă a somnului (AOS). În unele variante de realizare, persoana este într-o stare nu complet conștientă (de exemplu, somn).

Dacă nu se definesc altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație care este înțeleasă în mod obișnuit de către o persoană de specialitate în domeniul căruia îi aparține această invenție. Metodele și materialele sunt descrise aici pentru utilizare în prezenta invenție; pot fi de asemenea utilizate alte metode și materiale corespunzătoare cunoscute în domeniu. Materialele, metodele și exemplele sunt doar ilustrative și nu sunt destinate să fie limitative.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere și figuri detaliate și din revendicări.

Scurtă descriere a desenelor

Următoarele figuri sunt furnizate cu titlu de exemplu și nu sunt destinate să limiteze domeniul de aplicare al invenției revendicate.

Figura 1. Ilustrație grafică a unei apnei obstructive. Canalul de sus arată electroencefalograma (EEG) somnului. Următorul canal reprezintă fluxul de aer. Următoarele trei canale arată efortul ventilator prin mișcările cutiei toracice și ale abdomenului și modificări ale presiunii esofagiene, toate reflectând contracția mușchilor respiratori. Ultimul canal indică saturația de oxihemoglobină.

Descrierea detaliată

Prezenta invenție este definită prin revendicări. Orice subiect care nu intră în domeniul de aplicare al revendicărilor este furnizat doar cu titlu informativ. Metodele de tratament al corpului uman prin terapie, la care se face referire în această descriere, nu fac parte din prezenta invenție ca atare, dar sunt descrise aici în legătură cu compuși și compoziții farmaceutice pentru utilizare în metodele menționate pentru tratamentul corpului uman prin terapie conform prezentei invenții.

La om, regiunea căilor respiratorii faringiene nu are suport osos sau cartilaj și este ținută deschisă de mușchi. Când acești mușchi se relaxează în timpul somnului, faringele se poate restrânge, ducând la oprirea fluxului de aer. După cum se arată în Fig. 1, efortul ventilator continuă și crește în încercarea de a depăși obstrucția, demonstrată de o creștere a modificării presiunii esofagiene. Cutia toracică și mișcările abdominale au loc în direcția opusă, ca urmare a contractării diafragmei împotriva unei căi respiratorii ocluse, forțând peretele abdominal să se extindă și peretele toracic să se precipite în interior.

Eforturile crescute de a respira duc la o trezire din somn, vizualizabilă pe un EEG (Fig. 1) și duc la deschiderea căilor respiratorii și la reluarea respirației normale. Lipsa fluxului de aer în timpul apneei provoacă și hipoxie, demonstrată de o scădere a saturației de oxihemoglobină (Fig. 1). Severitatea este în general măsurată folosind indicii de apnee-hipopnee (AHI), care este numărul mediu combinat de apnee (încetarea respirației timp de cel puțin zece secunde) și hipopnee (flux de aer redus și saturație de oxigen) care apar pe oră de somn (Ruehland et. al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157). Când se utilizează o definiție strictă a AOS (un AHI de > 15 evenimente pe oră sau 5 evenimente pe oră cu AHI cu somnolență diurnă), prevalența estimată este de aproximativ 15% la bărbați și 5% la femei. Se estimează că 30 de milioane de persoane din Statele Unite au AOS, dintre care aproximativ 6 milioane au fost diagnosticate. Prevalența AOS în Statele Unite pare să fie în creștere din cauza îmbătrânirii și a ratei în creștere a obezității. AOS este asociată cu comorbidități majore și costuri economice, inclusiv: hipertensiune arterială, diabet, boli cardiovasculare, accidente cauzate de autovehicole, accidente la locul de muncă și oboseală/pierderea productivității. (Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177: 1006.)

Actualul tratament principal este presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP). CPAP este eficientă practic la toți pacienții și aproximativ 85% dintre pacienții diagnosticați li se prescrie CPAP, dar respectarea este scăzută. Pacienții consideră că CPAP este inconfortabil și adesea intolerabil; cel puțin

30% dintre pacienți (până la 80%) nu îl respectă și astfel nu se tratează (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). Alte modalități de tratament cu rate variabile de succes includ aparatele orale (10%) și intervenția chirurgicală (5%), dar niciuna nu este probabil să fie eficientă în populația generală. Niciun tratament farmacologic nu s-a dovedit a fi eficient până în prezent.

Căutarea de medicamente care să activeze mușchii faringieni la oamenii adormiți a fost descurajatoare; agenți precum inhibitori ai absorbției de serotonină, antidepresivele tricyclice și sedativele au fost testați la oameni și s-au dovedit a fi ineficienți în reducerea severității AOS. Vezi, de exemplu, Proia și Hudgel, Chest. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell et al., N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., Sleep Med. 2008 iulie;9(5):506-10. Epub 2007 27 sept; Marshall et al., p. 2008 iunie;31(6):824-31; Eckert et al., Clin Sci (Londra). 2011 iunie;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., Sleep. 2017 Feb 1;40(2).

Metode de tratament

Metodele descrise aici includ metode pentru tratamentul tulburărilor asociate cu colapsul mușchilor căilor respiratorii faringiene în timpul somnului. În unele variante de realizare, tulburarea este apneea obstructivă în somn (AOS) sau sforăitul simplu. Invenția se referă la (i) atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene, metoda care presupune administrarea la o persoană care are nevoie de o cantitate eficientă de (i) atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90% și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu. Invenția se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică care cuprinde (i) atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, într-o substanță purtătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare decât sau egal cu 90%, și în care compoziția este utilizată în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

După cum este utilizat în acest context, „a trata” înseamnă a ameliora cel puțin un simptom al tulburării asociate cu colapsul căilor respiratorii faringiene. Adesea, colapsul căilor respiratorii faringiene în timpul somnului are ca rezultat sforăit și/sau o întrerupere a respirației (apnee sau hipopnee), trezire din somn și oxigenare redusă (hipoxemie); astfel, un tratament poate avea ca rezultat o reducere a sforăitului, apnee/hipopnee, fragmentare a somnului și hipoxemie. Administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un compus descris aici pentru tratamentul unei persoane cu AOS va avea ca rezultat scăderea indicelui de AHI.

O cantitate eficientă poate fi administrată în una sau mai multe administrări, aplicări sau doze. Amestecurile pot fi administrate de la una sau mai multe ori pe zi la una sau mai multe ori pe săptămână; inclusiv o dată la două zile. În unele variante de realizare, amestecurile se administrează zilnic. Specialistul în domeniu va aprecia că anumiți factori pot influența doza și momentul necesar pentru a trata eficient o persoană, incluzând, dar fără a se limita la severitatea bolii sau tulburării, tratamentele anterioare, starea generală de sănătate și/sau vârsta persoanei și alte boli prezente. Mai mult ca atât, tratamentul unei persoane cu o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din compușii terapeutici descriși aici poate include un singur tratament sau o serie de tratamente. Dozarea, toxicitatea și eficacitatea terapeutică a compușilor terapeutici (adică NRI și (R)oxibutinină, într-o singură compoziție sau în compoziții separate) pot fi determinate prin proceduri farmaceutice standard în culturi celulare sau animale experimentale, de exemplu, pentru determinarea DL50 (doza letală pentru 50% din populație) și ED50 (doza eficientă din punct de vedere terapeutic la 50% din populație). Raportul dozei dintre efectele toxice și cele terapeutice este indicele terapeutic și poate fi exprimat ca raport DL50/ED50.

Datele obținute din testele culturii celulare și studiile pe animale pot fi utilizate în formularea unei game de doze pentru utilizare la oameni. Dozajul unor astfel de compuși se află de preferință într-un interval de concentrații circulante care includ ED50 cu toxicitate mică sau absența oricărei toxicități. Doza poate varia în acest interval în funcție de forma de dozare utilizată și calea de administrare utilizată. Pentru orice compus utilizat în metoda conform invenției, doza eficientă din punct de vedere terapeutic poate fi estimată inițial din testele culturii celulare. O doză poate fi formulată pe modele animale pentru a atinge un interval de concentrație în plasmă circulantă care include IC50 (adică, concentrația compusului de testat care realizează o inhibare pe jumătate maximă a simptomelor) așa cum este determinat în cultura celulară. Astfel de informații pot fi utilizate pentru a determina mai precis dozele recomandate la om. Nivelurile din plasmă pot fi măsurate, de exemplu, prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

În unele exemple de realizare, metodele includ administrarea unei doze de 20-100 mg atomoxetină (sau un echivalent de doză a acesteia din alt NRI) și a unei doze de 2-15 mg (R)oxibutinină. În unele

exemple de realizare, metodele includ administrarea a 75 mg atomoxetină/6 mg (R)-oxibutinină; 75 mg atomoxetină/5 mg (R)-oxibutinină; 75 mg atomoxetină/4,5 mg (R)-oxibutinină; 50 mg atomoxetină/4 mg (R)-oxibutinină; sau 25 mg atomoxetină/3 mg (R)-oxibutinină, de exemplu, cu 15-60, de exemplu, cu 15-25, 20-30 sau 20-45 minute înainte de ora de somn.

5 **Compoziții farmaceutice și metode de administrare**

Metodele descrise aici includ utilizarea de compoziții farmaceutice care cuprind un inhibitor al recaptării norepinefrinei și (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric ca ingrediente active, în care inhibitorul recaptării norepinefrinei este atomoxetină și, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină în raport cu enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90%. Inhibitorul recaptării norepinefrinei și (R)-oxibutinină pot fi administrate într-o singură compoziție sau în compoziții separate.

Inhibitorul recaptării norepinefrinei este atomoxetina.

(R)-oxibutinină este un medicament antimuscarinic. Este enantiomerul (R) al oxibutininei. O compoziție care cuprinde (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, așa cum este descris aici, cuprinde un exces enantiomeric de (R)-oxibutinină în raport cu perechea sa enantiomerică (adică (S)-oxibutinină). Excesul enantiomeric de (R)-oxibutinină substanțial pur enantiomeric poate fi $\geq 95\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, $\geq 99,5\%$, $\geq 99,8\%$ sau $\geq 99,9\%$.

Compozițiile farmaceutice includ de obicei o substanță purtătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. După cum este utilizat aici în limbaj „substanță purtătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic” include soluție salină, solvenți, medii de dispersie, acoperiri, agenți antibacterieni și antifungici, agenți izotonici și agenți care întârzie absorbția și alții asemănători, compatibili cu administrarea farmaceutică.

Compuși activi suplimentari pot fi, de asemenea, încorporați în compoziții, de exemplu, hipnotice incluzând zolpidem, eszopiclonă, benzodiazepine, gabapentin, tiagabină și xirem. În unele exemple de realizare, pacienții cu AOS au un prag de excitare scăzut, care poate fi exacerbat de inhibitorul de norepinefrină administrat. În astfel de exemple de realizare în care pacienții au un prag de excitare scăzut cauzat sau agravat de utilizarea unuia sau mai multor inhibitori ai norepinefrinei (de exemplu, atomoxetină), un hipnotic poate fi utilizat ca un compus activ suplimentar pentru a crește pragul de excitare al pacientului cu AOS, colapsul căilor respiratorii faringiene sau o combinație a acestora. În unele exemple de realizare, pragul de excitare al unui pacient poate fi măsurat prin polisomnografie (PSG). În unele exemple de realizare, o compoziție farmaceutică cuprinde unul sau mai mulți inhibitori ai recaptării norepinefrinei, (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric și un hipnotic.

Caracteristicile compoziției și metodei discutate aici pot fi utilizate în orice combinație cu exemple de realizare care încorporează hipnoticul.

În unele exemple de realizare, metodele includ administrarea unei doze de 20-100 mg atomoxetină (sau o doză echivalentă cu aceasta dintr-un alt NRI), o doză de 2-15 mg (R)-oxibutinină și o doză de 0,5-15 mg zolpidem (sau o doză echivalentă a unui alt hipnotic). În unele realizări, metodele includ administrarea a 75 mg atomoxetină/6 mg (R)-oxibutinină/10 mg zolpidem; 75 mg atomoxetină/5 mg (R)-oxibutinină/10 mg zolpidem; 75 mg atomoxetină/4,5 mg (R)-oxibutinină/5 mg zolpidem; 50 mg atomoxetină/4 mg (R)-oxibutinină/3,5 mg zolpidem; sau 25 mg atomoxetină/3 mg (R)-oxibutinină/1,75 mg zolpidem, de exemplu, 15-60, de exemplu cu 15-25, 20-30 sau 20-45 minute înainte de ora de somn. În unele exemple de realizare, hipnoticul este prezent într-o cantitate de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 15 mg, de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 10 mg, de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 5 mg, de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 3,5 mg sau de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 1,75 mg. În unele exemple de realizare, inhibitorul recaptării norepinefrinei (NRI), (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric și un hipnotic sunt administrați într-o singură compoziție, de exemplu, o administrare orală sub formă de sirop, pilulă, tabletă, capsulă sau platură.

Compozițiile farmaceutice sunt în mod obișnuit formulate pentru a fi compatibile cu calea sa de administrare intenționată. Exemple de căi de administrare includ administrarea sistemică orală sau transdermică.

Metodele de formulare a compozițiilor farmaceutice adecvate sunt cunoscute în domeniu, vezi, de exemplu, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; și cărțile din seria Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). De exemplu, compozițiile orale includ în general un diluant inert sau un purtător comestibil. În scopul administrării terapeutice orale, compusul(ii) activ(i) pot fi încorporați cu excipienți și utilizați sub formă de pilule, tablete, pastile sau capsule, de exemplu, capsule gelatinoase. Compozițiile orale pot fi, de asemenea, preparate folosind un purtător fluid. Substanțele de legătură compatibile din punct de vedere farmaceutic și/sau materialele adjuvante pot fi incluse ca parte a compoziției. Tabletele, pilulele, capsulele, pastilele și altele similar pot conține oricare dintre următoarele ingrediente sau compuși de natură similară: un liant cum ar fi celuloza microcristalină, gumă tragacantă sau gelatină; un excipient cum ar fi amidon sau lactoză, un

agent de dezintegrare cum ar fi acid alginic, Primogel sau amidon de porumb; un lubrifiant cum ar fi stearat de magneziu sau Sterotes; un lubrifiant cum ar fi dioxidul de siliciu coloidal; un agent de îndulcire cum ar fi zaharoza sau zaharina; sau un agent de aromatizare cum ar fi menta, salicilat de metil sau aroma de portocale.

Administrarea sistemică a unuia sau a ambilor compuși așa cum este descris aici (adică unul sau ambii inhibitori ai recaptării norepinefrinei și (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric poate fi, de asemenea, prin mijloace transdermice, de exemplu, folosind un plasture, gel sau loțiune, pentru a fi aplicată pe piele. Pentru administrarea transdermică, în formulare pot fi utilizați penetranți corespunzători pătrunderii barierei epidermice. Astfel de penetranți sunt în general cunoscuți în domeniu. De exemplu, pentru administrarea transdermică, compușii activi pot fi formulați în unguente, balsamuri, geluri sau creme, așa cum este cunoscut în general în domeniu. Gelul și/sau loțiunea pot fi furnizate în plicuri individuale sau prin intermediul unei pompe cu doză măsurată care se aplică zilnic; vezi, de exemplu, Cohn și colab., Ther Adv Urol. 2016 apr; 8(2): 83-90.

Într-o variantă de realizare, compușii terapeutici sunt preparați cu purtători care vor proteja compușii terapeutici împotriva eliminării rapide din organism, cum ar fi o formulare cu eliberare controlată, incluzând implanturi și sisteme de livrare microîncapsulate. Pot fi utilizați polimeri biodegradabili, biocompatibili, cum ar fi etilen acetat de vinil, polianhidride, acid poliglicolic, collagen, poliortoesteri și acid polilactic. Astfel de formulări pot fi preparate folosind tehnici standard sau obținute comercial, de exemplu, de la Alza Corporation și Nova Pharmaceuticals, Inc. Suspensiile lipozomale pot fi, de asemenea, utilizate ca substanțe acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Acestea pot fi preparate conform metodelor cunoscute de specialiștii în domeniu, de exemplu, așa cum este descris în brevetul American Nr. 4.522.811.

Compozițiile farmaceutice pot fi incluse într-un recipient, ambalaj sau dozator împreună cu instrucțiuni de administrare sau utilizare într-o metodă descrisă aici.

Exemple

Invenția este descrisă în continuare în următoarele exemple, care nu limitează domeniul de aplicare al invenției descrise în revendicări.

Exemplu 1. Studiu preliminar

La oamenii sănătoși, efectul inhibitorului selectiv al recaptării noradrenergice, atomoxetina 80 mg, în combinație cu 5 mg de medicament antimuscarinic (R)-oxibutinină asupra activității mușchilor geniogloss este măsurat într-un studiu pilot.

Primului grup de pacienți i se administrează combinația de 80 mg atomoxetină și 5 mg (R) oxibutinină. Al doilea grup de pacienți primește placebo. Activitatea mușchilor genioglossus (EM Ggg, cuantificat ca procent din valoarea maximă) este măsurată în timpul stării de veghe liniștită. Fiecare vârf EMGgg al unei singure respirații este măsurat și este reprezentat grafic în funcție de presiunea epiglotică corespunzătoare. În plus, EMGgg este măsurată în timpul somnului NREM stabil.

Se preconizează că va exista o reducere variabilă, dar clară a activității EMGgg în timpul somnului în noaptea cu placebo și că, în contrast, atunci când pacienților li se administrează atomoxetină + (R)-oxibutinină, reducerea legată de somn a activității mușchilor faringieni va fi parțial sau complet prevenită.

Se preconizează că, în comparație cu placebo, medicamentele testate să producă o activitate EMGgg mult mai mare în timpul somnului NREM. De asemenea, se preconizează că medicamentele să fie eficiente în timpul somnului REM pentru acele persoane care sunt în somn REM atunci când li se administrează medicamentele testate.

Exemplul 2. Studiu încrucișat

Se efectuează un studiu încrucișat, comparativ, randomizat, controlat cu placebo, la pacienții cu AOS. Participanții primesc tratament (80 mg atomoxetină + 5 mg (R)-oxibutinină) sau placebo în ordine randomizată cu 30 de minute înainte de culcare. Se așteaptă ca combinația de atomoxetină și (R)-oxibutinină să reducă indicele de apnee hipopnee și ca toți pacienții să observe o îmbunătățire a severității AOS. Beneficiile suplimentare așteptate sunt răspunsul crescut al mușchilor geniogloss la o creștere a impulsului ventilator, o activitate îmbunătățită a mușchilor căilor respiratorii superioare, o ventilație îmbunătățită, niveluri crescute de oxigen (SaO₂), creșterea timpului total de somn și eficiența somnului îmbunătățită.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- ALZA CORPORATION: "Ditropan (oxybutynin chloride) Tablets and Syrup & Extended Release Tablets", 1 February 2008 (2008-02-01), XP093005925, Retrieved from the Internet <URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/017577s034,018211s017,020897s018lbl.pdf> [retrieved on 20221207]
- WO-A1-2018/200775
- ANONYMOUS: "Oxybutynin - Wikipedia", 23 January 2018 (2018-01-23), pages 1 - 7, XP093006009, Retrieved from the Internet <URL:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Oxybutynin&oldid=822003676> [retrieved on 20221207]
- WO-A2-01/62236
- ANONYMOUS: "Atomoxetine and Oxybutynin in Obstructive Sleep Apnea - NCT02908529 version of 17 January 2018", 19 January 2018 (2018-01-19), XP055584738, Retrieved from the Internet <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02908529?A=3&B=3&C=merged#StudyPageTop> [retrieved on 20190430]
- WO-A2-03/039436
- BART SANGAL R ET AL: "Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness", SLEEP MEDICINE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 5, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 506 - 510, XP022762505, ISSN: 1389-9457, [retrieved on 20080620], DOI: 10.1016/J.SLEEP.2007.07.013
- TARANTO-MONTEMURRO LUIGI ET AL: "The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Crossover Trial", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, AMERICAN THORACIC SOCIETY, UNITED STATES, 5 November 2018 (2018-11-05), pages 1 - 45, XP009512878, ISSN: 1535-4970, DOI: 10.1164/RCCM.201808-1493OC

(57) Revendicări:

1. (i) Atomoxetină și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene, metoda cuprinzând administrarea la o persoană care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de (i)) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, în care excesul enantiomeric de (R)oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90% și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

2. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform revendicării 1, în care Atomoxetina este administrată la o doză de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 mg, în care, opțional, Atomoxetina este administrată la o doză de de la aproximativ 25 la aproximativ 75 mg.

3. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform revendicării 1, în care (R)-oxibutinina este într-o formulă cu eliberare imediată sau într-o formulă cu eliberare prelungită.

4. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinină substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform revendicării 1, în care (R)-oxibutinina este administrată la o doză de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg, în care opțional (R) -oxibutinina este într-o formulare cu eliberare imediată și este administrată la o doză de la aproximativ 2,5 până la aproximativ 10 mg sau în care opțional (R)oxibutinina este într-o formulare cu eliberare prelungită și este administrată la o doză de la aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg .

5. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare oricăreia dintre revendicările 1-4, în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea obstructivă în somn (AOS).

6. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care persoana este într-o stare nu în întregime conștientă, în care opțional starea nu în întregime conștientă este somnul.

7. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care Atomoxetina și (R)oxibutinina sunt administrate într-o singură compoziție, în care opțional compoziția unică este o formă de administrare orală, în care opțional forma de administrare orală este un sirop, pilulă, tabletă, compriment sau capsulă.

8. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinina față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 95%.

9. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform revendicării 8, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinina față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 98%.

10. (i) Atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric pentru utilizare conform revendicării 9, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinina față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 99%.

11. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) atomoxetina și (ii) (R)-oxibutinina substanțial pură din punct de vedere enantiomeric, într-o formulă acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinina față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 90 %, și în care compoziția este pentru utilizare în tratarea unei persoane care are o afecțiune asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene și în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea în somn sau sforăitul simplu.

12. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 11, în care Atomoxetina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 20 până la aproximativ 100 mg, în care, opțional, Atomoxetina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 25 până la aproximativ 75 mg.

13. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 11, în care (R)-oxibutinina este într-o formulare cu eliberare imediată sau într-o formulare cu eliberare prelungită.

14. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 11, în care (R)-oxibutinina este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 2 până la aproximativ 15 mg, în care opțional (R)oxibutinina este într-o formulă cu eliberare imediată și este prezentă într-o cantitate de de la aproximativ 2,5 la aproximativ 10 mg sau în care opțional (R)-oxibutinina este într-o formulare cu eliberare prelungită și este prezentă într-o cantitate de la aproximativ 5 până la aproximativ 15 mg.

15. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 11-14, în care starea asociată cu colapsul căilor respiratorii faringiene este apneea obstructivă în somn (AOS).

16. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 11-15, în care persoana este într-o stare nu în întregime conștientă, în care opțional starea nu în întregime conștientă este somnul.

17. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 11-16, în care excesul enantiomeric de (R)-oxibutinina față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 95%.

18. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 17, în care excesul enantiomeric de (R)oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 98%.

19. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 18, în care excesul enantiomeric de (R)oxibutinină față de enantiomerul său opus este mai mare sau egal cu 99%.

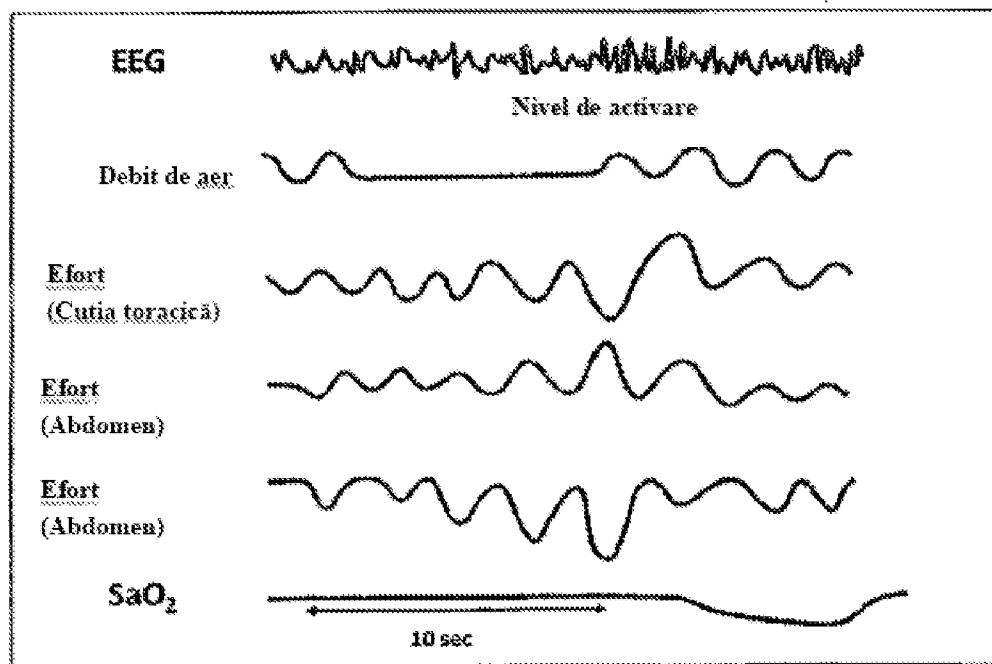


FIG. 1