



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020015316-8 A2



(22) Data do Depósito: 30/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/12/2020

(54) Título: MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO

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

(30) Prioridade Unionista: 30/01/2018 US 62/623,892.

(71) Depositante(es): APNIMED, INC. (DELAWARE).

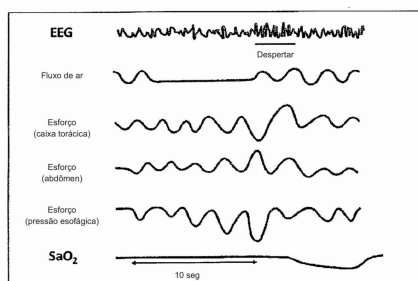
(72) Inventor(es): LAWRENCE G. MILLER; BARRY WOHL; WALTER J. LUNSMANN.

(86) Pedido PCT: PCT US2019015781 de 30/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/152475 de 08/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 28/07/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se, em geral, às composições farmacêuticas que compreendem (R)-oxibutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e métodos de tratamento da apneia do sono, compreendendo a administração de (R)-oxobutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI). Em algumas modalidades, o NRI é a atomoxetina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO"**.

**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Este pedido reivindica a prioridade sob 35 U.S.C. § 119(e) do pedido provisório de patente dos EUA 62/623.892 depositado em 30 de janeiro de 2018. A revelação deste pedido prévio é considerada parte da revelação deste pedido e está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

**CAMPO TÉCNICO**

[0002] A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que compreendem (R)-oxibutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e métodos de tratamento da apneia do sono, compreendendo a administração de (R)-oxobutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI).

**ANTECEDENTES**

[0003] A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio comum causado pelo colapso da via aérea faríngea durante o sono. A AOS pode ter sérias consequências para a saúde.

**SUMÁRIO**

[0004] Um aspecto da presente invenção fornece um método para tratar um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso das vias aéreas faríngeas, o método compreendendo a administração a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de (i) um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (ii) (R)-oxibutina substancialmente enantomericamente pura.

[0005] As modalidades desse aspecto da invenção podem incluir um ou mais dos seguintes recursos opcionais. Em algumas modalidades, o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina seletivo (NSRI). Em algumas modalidades, o NSRI é selecionado no grupo consistindo

em amedalina, atomoxetina, CP-39.332, daledalina, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, nisoquetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina e viloxazina. Em algumas modalidades, o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina não seletivo (NNRI) selecionado do grupo consistindo em amitriptilina, amoxapina, bupropiona, ciclazindol, desipramina, desvenlafaxina, dexmetilfenidato, dietilpropiona, doxepina, duloxetina, imipramina, levomilnaciprana, manifaxina, maprotilina, metilfenidato, milnaciprana, nefazodona, nortriptilina, fendimetrazina, protriptilina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina e venlafaxina. Em algumas modalidades, o NRI é selecionado do grupo consistindo em atomoxetina e reboxetina. Em algumas modalidades, o NRI é a atomoxetina. Em algumas modalidades, a atomoxetina é administrada na dosagem de cerca de 20 a cerca de 100 mg (por exemplo, cerca de 25 a cerca de 75 mg). Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação imediata. Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação prolongada. Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina é administrada na dosagem de cerca de 2 a cerca de 15 mg. Por exemplo, a (R)-oxibutina pode estar em uma formulação de liberação imediata e administrada na dosagem de cerca de 2,5 a cerca de 10 mg. Ou, por exemplo, a (R)-oxibutina pode estar em uma formulação de liberação prolongada e pode ser administrada em uma dosagem de cerca de 5 a cerca de 15 mg. Em algumas modalidades, a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia do sono ou ronco simples. Por exemplo, a condição associada ao colapso da via aérea faríngea pode ser a apneia obstrutiva do sono (AOS). Em algumas modalidades, o indivíduo está em um estado não totalmente consciente (por exemplo, sono). Em algumas modalidades, a NRI e (R)-oxibutina são administradas em uma única composição. Em algumas modalidades, a composição única é uma forma de administração oral (por exemplo, xarope, pílula, comprimido, troche, cápsula ou

adesivo).

[0006] Outro aspecto da invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo (i) um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (ii) (R)-oxibutina substancialmente enantiomericamente pura, em um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0007] As modalidades desse aspecto da invenção podem incluir um ou mais dos seguintes recursos opcionais. Em algumas modalidades, o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina seletivo (NSRI). Em algumas modalidades, o NSRI é selecionado no grupo consistindo em amedalina, atomoxetina, CP-39.332, daledalina, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, nisoquetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina e viloxazina. Em algumas modalidades, o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina não seletivo (NNRI) selecionado do grupo consistindo em amitriptilina, amoxapina, bupropiona, ciclazindol, desipramina, desvenlafaxina, dexmetilfenidato, dietilpropiona, doxepina, duloxetina, imipramina, levomilnaciprana, manifaxina, maprotilina, metilfenidato, milnaciprana, nefazodona, nortriptilina, fendimetrazina, protriptilina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina e venlafaxina. Em algumas modalidades, o NRI é selecionado do grupo consistindo em atomoxetina e reboxetina. Em algumas modalidades, o NRI é a atomoxetina. Em algumas modalidades, a atomoxetina está presente em uma dosagem de cerca de 20 a cerca de 100 mg (por exemplo, cerca de 25 a cerca de 75 mg). Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação imediata. Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação prolongada. Em algumas modalidades, a (R)-oxibutina está presente em uma dosagem de cerca de 2 a cerca de 15 mg. Por exemplo, a (R)-oxibutina pode estar em uma formulação de liberação imediata e pode estar presente em uma dosagem de cerca de 2,5 a cerca de 10 mg. Ou, por exemplo, a (R)-oxibutina pode estar em uma formulação de liberação prolongada e pode estar

presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 15 mg. Em algumas modalidades, a composição é para uso no tratamento de um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso da via aérea faríngea. Em algumas modalidades, a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia do sono ou ronco simples. Em algumas modalidades, a condição associada ao colapso da via aérea faríngea pode ser a apneia obstrutiva do sono (AOS). Em algumas modalidades, o indivíduo está em um estado não totalmente consciente (por exemplo, sono).

[0008] Outro aspecto da invenção fornece um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e uma (R)-oxibutinina substancialmente enantiomericamente pura para uso no tratamento de um indivíduo com condição associada ao colapso da via aérea faríngea.

[0009] Outro aspecto da invenção fornece um kit compreendendo um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (R)-oxibutina substancialmente enantiomericamente pura. Em algumas modalidades, o kit é para uso no tratamento de um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso da via aérea faríngea.

[0010] A menos que definidos de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui terão o mesmo significado que normalmente entendido pelo versado na técnica a que a presente invenção pertence. Métodos e materiais são descritos aqui para uso na presente invenção; outros métodos e materiais adequados conhecidos na técnica também podem ser usados. Os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não se destinam a ser limitantes. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes, sequências, registros bases de dados e outras referências aqui mencionadas são incorporadas por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo as definições, irá controlar.

[0011] Outras características e vantagens da invenção serão visíveis a partir da descrição e das figuras detalhadas a seguir e das reivindicações.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0012] As figuras a seguir são fornecidas apenas para fins ilustrativas e não são destinadas a limitar o escopo da presente invenção.

[0013] Figura 1. Ilustração gráfica de uma apneia obstrutiva. O canal superior mostra o padrão de eletroencefalograma (EEG) do sono. O canal seguinte representa o fluxo de ar. Os próximos três canais mostram esforço ventilatório por movimentos da caixa torácica e abdômen e alterações na pressão esofágica, todos refletindo a contração dos músculos respiratórios. O último canal indica saturação de oxi-hemoglobina.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[0014] Em seres humanos, a região das vias aéreas faríngeas não tem suporte ósseo ou de cartilagem, e é mantida aberta pelos músculos. Quando esses músculos relaxam durante o sono, a faringe pode se contrair, resultando na cessação do fluxo aéreo. Conforme mostrado na Fig. 1, o esforço ventilatório continua e aumenta na tentativa de superar a obstrução, demonstrada pelo aumento da alteração da pressão esofágica. Os movimentos da caixa torácica e abdominais estão na direção oposta como resultado da contração do diafragma contra uma via aérea ocluída, forçando a parede abdominal a se distender e a parede torácica a ceder para dentro.

[0015] O aumento dos esforços para respirar leva a uma excitação do sono, visualizável em um EEG (Fig. 1) e resultar na abertura da via aérea e na retomada da respiração normal. A falta de fluxo de ar durante a apneia também causa hipóxia, mostrada por uma queda na saturação de oxi-hemoglobina (Fig. 1). A gravidade é geralmente medida usando o índice de apneia-hipopneia (IAH), que é o número médio combinado

de apneias (interrupção da respiração por pelo menos dez segundos) e hipopneias (fluxo de ar reduzido e saturação de oxigênio) que ocorrem por hora de sono (Ruehland et al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0016] Quando uma definição rigorosa de AOS é usada (uma IAH >15 eventos por hora ou IAH >5 eventos por hora com sonolência diurna), a prevalência estimada é de aproximadamente 15% no sexo masculino e 5% no sexo feminino. Estima-se que 30 milhões de indivíduos nos Estados Unidos tenham AOS, dos quais aproximadamente 6 milhões foram diagnosticados. A prevalência de AOS nos Estados Unidos parece estar aumentando devido ao envelhecimento e ao aumento das taxas de obesidade. A AOS está associada a grandes comorbidades e custos econômicos, incluindo: hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, acidentes automobilísticos, acidentes no local de trabalho e fadiga/perda de produtividade. (Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

[0017] O tratamento principal atual é a pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP). O CPAP é eficaz em praticamente todos os pacientes, e aproximadamente 85% dos pacientes diagnosticados recebem o CPAP prescrito, mas a complacência é baixa. Os pacientes acham o CPAP desconfortável e, muitas vezes, intolerável; pelo menos 30% dos pacientes (até 80%) são regularmente não aderentes e, portanto, não tratados (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 15 de fev de 2008; 5(2): 173-178). Outras modalidades de tratamento com taxas variáveis de sucesso incluem aparelhos orais (10%) e cirurgia (5%), mas nenhuma delas provavelmente será eficaz em toda a população geral. Nenhum tratamento farmacológico foi mostrado como sendo eficiente até o momento.

[0018] A busca de fármacos para ativar os músculos faríngeos em

humanos dormindo tem sido desencorajadora; agentes como inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos e sedativos foram testados em humanos e mostraram-se ineficazes na redução da gravidade da AOS. Ver, por exemplo, Proia e Hudgel, *Chest*. Ago 1991;100(2):416-21; Brownell et al., *N Engl J Med* 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., *Sleep Med*. Jul 2008; 9(5):506-10. Epub 27 de set 2007; Marshall et al. p. Jun 2008;31(6):824-31; Eckert et al., *Clin Sci (Lond)*. Jun 2011;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., *Sleep*. 1 de fev 2017;40(2).

### **Métodos de tratamento**

[0019] Os métodos descritos neste documento incluem métodos para o tratamento de distúrbios associados ao colapso do músculo da via aérea faríngea durante o sono. Em algumas modalidades, o distúrbio é a apneia obstrutiva do sono (AOS) ou ronco simples. Geralmente, os métodos incluem a administração de uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de recaptação de norepinefrina e (R)-oxobutina substancialmente enantomericamente pura, como conhecido na técnica e/ou descrito aqui, a um indivíduo que precisa ou que está determinado a precisar de tal tratamento.

[0020] Como usado aqui, "tratar" significa melhorar pelo menos um sintoma do distúrbio associado ao colapso da via aérea faríngea. Muitas vezes, o colapso da via aérea faríngea durante o sono resulta em ronco e/ou na interrupção da respiração (apneia ou hipopneia), despertar do sono e redução da oxigenação (hipoxemia); assim, um tratamento pode resultar em redução do ronco, apneias/hipopneias, fragmentação do sono e hipoxemia. A administração de uma quantidade terapêutica eficaz de um composto descrito aqui para o tratamento de um indivíduo com AOS resultará em redução de IAH.

[0021] Uma quantidade eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações, aplicações ou dosagens. As composições podem

ser administradas uma vez de uma ou mais vezes por dia para uma ou mais vezes por semana; incluindo uma vez a cada outro dia. Em algumas modalidades, as composições são administradas diariamente. Os versados na técnica irão compreender que determinados fatores podem influenciar a dosagem e a temporização necessária para tratar efetivamente um indivíduo, incluindo, mas não são limitados a, gravidade da doença ou distúrbio, tratamentos anteriores, saúde geral e/ou idade do indivíduo e outras doenças presentes. Além disso, o tratamento de um indivíduo com uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos terapêuticos descritos aqui pode incluir um único tratamento ou uma série de tratamentos.

[0022] Dosagem, toxicidade e eficácia terapêutica dos compostos terapêuticos (ou seja, NRI e (R)-oxibutinina, em uma única composição ou em composições separadas) podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de células ou animais experimentais, por exemplo, para a determinação de LD50 (dose letal para 50% da população) e a ED50 (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão da dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expressada como a razão entre LD50/ED50.

[0023] Os dados obtidos a partir de ensaios de cultura de células e de estudos com animais podem ser utilizados na formulação de uma gama de dosagem para uso em seres humanos. A dosagem de tais compostos reside preferencialmente dentro de uma gama de concentrações circulantes que incluem ao ED50 com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem poderá variar dentro dessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada e da via de administração utilizada. Para qualquer composto utilizado no método da invenção, a dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente a partir de ensaios de cultura de células. Uma dose pode ser formulada em modelos animais

para atingir uma faixa de concentração plasmática circulante que inclui o IC50 (ou seja, a concentração do composto de ensaio que atinge uma meia-inibição máxima dos sintomas) conforme determinado na cultura de células. Tais informações podem ser usadas para determinar com precisão as doses mais úteis em seres humanos. Níveis no plasma podem ser medidos, por exemplo, por cromatografia líquida de alta eficiência.

[0024] Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração de uma dose de 20-100 mg de atomoxetina (ou uma dose equivalente do mesmo a outra NRI) e uma dose de 2-15 mg (R)-oxobutina. Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração de 75 mg atomoxetina/6 mg (R)-oxobutina; 75 mg atomoxetina /5 mg (R)-oxobutina; 75 mg atomoxetina /4,5 mg (R)-oxobutina; 50 mg atomoxetina /4 mg (R)-oxobutina; ou 25 mg atomoxetina/3 mg (R)-uxibutina, por exemplo, 15-60, p.ex., 15-25, 20-30 ou 20-45 minutos antes da hora de dormir.

### **Composições farmacêuticas e métodos de administração**

[0025] Os métodos descritos aqui incluem o uso de composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de recaptação de norepinefrina e (R)-oxibutina substancialmente enantomericamente pura como ingredientes ativos. O inibidor de recaptação de norepinefrina e (R)-oxibutina pode ser administrado em uma única composição ou em composições separadas.

[0026] Os inibidores exemplares da recaptação de norepinefrina (NRIs) incluem os NRIs seletivos amedalina (UK-3540-1), atomoxetina (Strattera), CP-39.332, daledalina (UK-3557-15), edivoxetina (LY-2216684), esreboxetina, lortalamina (LM-1404), nisoxtetina (LY-94,939), reboxetina (Edronax, Vestra), talopram (Lu 3-010), talsupram (Lu 5-005), tandamina (AY-23,946), viloxazina (Vivalan); os NRIs não seleti-

vos incluem amitriptilina, amoxapina, bupropiona, ciclazindol, desipramina, desvenlafaxina, dexmetifenidato, dietipropiona, doxepina, duloxetine, imipramina, levomilnaciprano, manifaxina (GW-320.659), maprotilina, metilfenidato, milnaciprana, nefazodona, nortriptilina, fendimetrazina, fenmetrazina, protriptilina, radafaxina (GW-353,162), tapentadol (Nucynta), teniloxazina (Lucelan, Metatone) e venlafaxina.

[0027] Em algumas modalidades, o inibidor de recaptção de norepinefrina é a atomoxetina.

[0028] (R)-oxibutina é um fármaco antimuscarínico. É o enantiômero (R) de oxibutina. Uma composição compreendendo (R)-oxobutina substancialmente enantomericamente pura, conforme descrito aqui, compreende um excesso enantiomérico de (R)-oxobutina em relação ao seu par enantiomérico (ou seja, (S)-oxobutina). O excesso enantiomérico da (R)-oxibutinina substancialmente enantimERICAMENTE pura pode ser  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $\geq 95\%$ ,  $\geq 98\%$ ,  $\geq 99\%$ ,  $\geq 99,5\%$ ,  $\geq 99,8\%$  ou  $\geq 99,9\%$ .

[0029] As composições farmacêuticas podem incluir um veículo farmacologicamente aceitável. Conforme usado aqui, a linguagem "veículo farmacologicamente aceitável" inclui solução salina, solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, isotônicos e agentes de atrasar de absorção, e similares, compatíveis com a administração farmacêutica. Os compostos ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições, por exemplo, hipnóticos, incluindo zolpidem, eszopiclona, benzodiazepina, gabapentina, tiagabina e xyrem. Em algumas modalidades, os pacientes com ASO têm baixo limiar de despertar, o que pode ser exacerbado pelo inibidor de norepinefrina administrado. Em tais modalidades, em que os pacientes têm um limiar de despertar baixo causado ou agravado pelo uso de um ou mais inibidores da norepinefrina (por exemplo, atomoxetina), um hipnótico pode ser usado como um composto ativo suplementar para aumentar o limiar de despertar do paciente com AOS, colapso da via

aérea faríngea, ou uma combinação deles. Em algumas modalidades, o limiar de despertar de um paciente pode ser medido por polissonografia (PSG). Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreende um ou mais inibidores de recaptção de norepinefrina, (R)-oxobutina substancialmente enantiomericamente pura e um hipnótico. Em algumas modalidades, um método é fornecido para tratar um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso das vias aéreas faríngeas, o método compreendendo a administração a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de (i) um inibidor de recaptção de norepinefrina (NRI), (ii) (R)-oxibutina substancialmente enantomericamente pura e (iii) um hipnótico. A composição e os recursos do método discutidos aqui podem ser usados em qualquer combinação com as modalidades que incorporam o hipnótico.

[0030] Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração de uma dose de 20-100 mg de atomoxetina (ou uma dose equivalente do mesmo a outra NRI) e uma dose de 2-15 mg (R)-oxobutina e uma dose de 0,5 a 15 mg de zolídem (ou uma dose equivalente do mesmo de outro hipnótico). Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração de 75 mg atomoxetina/6 mg (R)-oxobutina/10 mg zolpidem; 75 mg atomoxetina /5 mg (R)-oxobutina/10 mg zolpidem; 75 mg atomoxetina /4,5 mg (R)-oxobutina/5 mg zolpidem; 50 mg atomoxetina /4 mg (R)-oxobutina/3,5 mg zolpidem; ou 25 mg atomoxetina/3 mg (R)-uxibutina/1,75 mg zolpidem, por exemplo, 15-60, p.ex., 15-25, 20-30 ou 20-45 minutos antes da hora de dormir. Em algumas modalidades, o hipnótico está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 15 mg, de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg, de cerca de 0,5 a cerca de 5 mg, de cerca de 0,5 a cerca de 3,5 mg, ou de cerca de 0,5 a cerca de 1,75 mg. Em algumas modalidades, o inibidor da recaptção de norepinefrina (NRI), a (R)-oxobutina substancialmente enantomeri-

camente pura e o hipnótico são administrados em uma única composição, por exemplo, uma administração oral em xarope, pílula, comprimido, cápsula ou forma de adesivo.

[0031] As composições farmacêuticas são tipicamente formuladas para ser compatível com uma pretendida via de administração. Exemplos de vias de administração incluem administração oral ou transdérmica sistêmica.

[0032] Métodos de formulação de composições farmacêuticas adequadas são conhecidos na técnica, ver, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> ed., 2005; e os livros da série Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Por exemplo, composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um veículo comestível. Para efeitos de administração terapêutica oral, o(s) composto(s) ativo(s) pode(m) ser incorporado com excipientes e utilizados sob a forma de pílulas, comprimidos, troches ou cápsulas, por exemplo, cápsulas de gelatina. Composições orais também podem ser preparadas utilizando um veículo fluído. Agentes de ligação farmacêuticamente compatível, e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição. Os comprimidos, as pílulas, cápsulas, troches e similares podem conter os seguintes ingredientes, ou compostos de natureza similar: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente como amido ou lactose, um agente de desintegração, como ácido algínico, primogel ou amido de milho; um lubrificante como estearato de magnésio ou esterotes; um glidante como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante como sacarose e sacarina; ou um agente flavorizante como hortelã-pimenta, salicilato de metila, ou aromatizante de laranja.

[0033] A administração sistêmica de um ou ambos os compostos descritos neste documento (ou seja, um ou ambos de um inibidor de recaptção de norepinefrina e de (R)-oxibutinina substancialmente

enantiomericamente pura) também pode ser feita por meios transdérmicos, por exemplo, usando um adesivo, gel ou loção, a ser aplicado à pele. Para a administração transdérmica, penetrantes apropriados à permeação da barreira epidérmica podem ser usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica. Por exemplo, para administração transdérmica, os compostos ativos podem ser formulados em pomadas, unguentos, géis ou cremes, como geralmente conhecido na técnica. O gel e/ou a loção podem ser fornecidos em sachês individuais ou por meio de uma bomba dosimetrada que é aplicada diariamente; ver, por exemplo, Cohn et al., Ther Adv Urol. abril de 2016; 8(2): 83-90.

[0034] Em uma modalidade, os compostos terapêuticos podem ser preparados com veículos que irão proteger os compostos terapêuticos contra a rápida eliminação do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de entrega microencapsulados. Os polímeros biodegradáveis e biocompatíveis podem ser utilizados, como etileno acetato de vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Essas formulações podem ser preparadas usando técnicas padrão ou obtidas comercialmente, por exemplo, da Alza Corporation e da Nova Pharmaceuticals, Inc. Suspensões lipossômicas também podem ser usadas como veículos farmacêuticamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, como descrito na patente US 4.522.811.

[0035] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem ou aplicador junto com instruções para a administração ou uso em um método descrito aqui.

## **EXEMPLOS**

[0036] A invenção é ainda descrita nos exemplos a seguir, que não limita o escopo da invenção descrito nas reivindicações.

**Exemplo 1. Estudo-piloto**

[0037] Em indivíduos humanos saudáveis, o efeito do inibidor da recaptção noradrenérgica seletivo, atomoxetina, 80 mg, em combinação com o fármaco antimuscarínico (R)-oxobutina, 5 mg, sobre a atividade muscular do genioglossus, é medido em um estudo-piloto.

[0038] Um primeiro grupo de pacientes recebe a combinação de atomoxetina, 80 mg, e (R)-oxobutina, 5 mg. Um segundo grupo de pacientes recebe placebo. A atividade muscular do genioglossus (EMGGG, quantificada como uma porcentagem máxima) é medida durante a vigília silenciosa. Cada pico de EMGGG de uma única respiração é medido e é plotado contra a pressão epiglótica correspondente. Além disso, o EMGGG é medido durante o sono NREM estável.

[0039] Espera-se que haja uma redução variável, mas clara, da atividade do EMGGG durante o sono na noite do placebo e que, em contraste, quando os pacientes são administrados com atomoxetina + (R)-oxobutina, a redução relacionada ao sono na atividade muscular faríngea será parcial ou completamente evitada.

[0040] Espera-se que, em comparação com o placebo, os fármacos testados produzam uma atividade de EMGGG muito mais alta durante o sono NREM. Também se espera que os fármacos sejam eficazes durante o sono REM para os indivíduos que apresentarem sono REM quando administrados com os fármacos testados.

**Exemplo 2. Estudo cruzado**

[0041] É realizado um estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado e cruzado em pacientes humanos com AOS. Os participantes recebem tratamento (atomoxetina 80 mg + (R) oxibutina 5 mg) ou placebo em ordem aleatória, 30 minutos antes do sono. Espera-se que a combinação de atomoxetina e (R)-oxobutina reduza o índice de apneia e hipopneia e que todos os pacientes apresentem melhora na gravidade da AOS. Os benefícios adicionais esperados são o aumento

da capacidade de resposta do músculo genioglossus para um aumento da unidade ventilatória, melhora da atividade muscular das vias aéreas superiores, melhora da ventilação, aumento dos níveis de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), aumento do tempo total de sono e melhora da eficiência do sono.

### **Referências**

- [0042] 1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
- [0043] 2. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003;7:81-99.
- [0044] 3. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease* 1993;147:887-95.
- [0045] 4. Chan E, Steenland HW, Liu H, Homer RL. Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;174:1264-73.
- [0046] 5. Grace KP, Hughes SW, Homer RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:311-9.
- [0047] 6. Kubin L, Davies RO, Pack AI. Control of Upper Airway Motoneurons During REM Sleep. *News Physiol Sci* 1998;13:91-7.
- [0048] 7. Sood S, Morrison JL, Liu H, Horner RL. Role of endogenous serotonin in modulating genioglossus muscle activity in awake and sleeping rats. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:1338-47.
- [0049] 8. Sood S, Raddatz E, Liu X, Liu H, Homer RL. Inhibition

of serotonergic medullary raphe obscurus neurons suppresses genioglossus and diaphragm activities in anesthetized but not conscious rats. *J Appl Physiol* (1985) 2006;100:1807-21.

[0050] 9. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1322-30.

[0051] 10. Sood S, Liu X, Liu H, Horner RL. Genioglossus muscle activity and serotonergic modulation of hypoglossal motor output in obese Zucker rats. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102:2240-50.

[0052] 11. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100:416-21.

[0053] 12. Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:61-7.

[0054] 13. Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:1087-92.

[0055] 14. Lai YY, Kodama T, Siegel JM. Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone: an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 2001;21:7384-91.

[0056] 15. Grace KP, Hughes SW, Shahabi S, Horner RL. K<sup>+</sup> channel modulation causes genioglossus inhibition in REM sleep and is a strategy for reactivation. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;188:277-88.

[0057] 16. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996-1004.

- [0058] 17. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, Gautam S, Owens RL, Malhotra A, White DP. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011;110:1627-1637.
- [0059] 18. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler JP, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2013.
- [0060] 19. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:645-658.
- [0061] 20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.
- [0062] 21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. *Jama* 2000;283:1829-1836.
- [0063] 22. Brooks D, Homer RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
- [0064] 23. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;342:1378-1384.
- [0065] 24. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-264.
- [0066] 25. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever

stroke. J Neurol 2000;247:41-47.

[0067] 26. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. Lancet 1994;344:643-645.

[0068] 27. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25.

[0069] 28. Redline S, Strauss ME, Adams N, Winters M, Roebuck T, Spry K, Rosenberg C, Adams K. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. Sleep 1997;20:160-167.

[0070] 29. Findley LI, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988;138:337-340.

[0071] 30. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, Malhotra A, Wellman A. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. J Physiol 2012;590:1199-1211.

[0072] 31. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: Role of loop gain. Respir Physiol Neurobiol 2008;162:144-151.

[0073] 32. Lai YY, Kodama T, Siegel JM. Changes in monoamine release in the ventral horn and hypoglossal nucleus linked to pontine inhibition of muscle tone: An in vivo microdialysis study. J Neurosci 2001;21:7384-7391.

### **OUTRAS MODALIDADES**

[0074] Deve-se entender que, embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a sua descrição detalhada, a descrição anterior tem como objetivo ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações anexadas. Outros aspectos,

vantagens, e modificações estão dentro do escopo das seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso das vias aéreas faríngeas, caracterizado pelo fato de que o método compreende a administração a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade eficaz de (i) um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (ii) (R)-oxibutina substancialmente enantomericamente pura.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina seletivo (NSRI).

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o NSRI é selecionado no grupo consistindo em amedalinina, atomoxetina, CP-39.332, daledalina, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, nisoxtetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina e viloxazina.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina não seletivo (NNRI) selecionado do grupo consistindo em amitriptilina, amoxapina, bupropiona, ciclazindol, desipramina, desvenlafaxina, dextetilfenidato, dietilpropiona, doxepina, duloxetina, imipramina, levomilnaciprana, manifaxina, maprotilina, metilfenidato, milnaciprana, nefazodona, nortriptilina, fendimetrazina, protriptilina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina e venlafaxina.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o NRI é selecionado do grupo consistindo em atomoxetina e reboxetina.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o NRI é atomoxetina.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a atomoxetina é administrada em uma dose de cerca

de 20 a cerca de 100 mg.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a atomoxetina é administrada em uma dose de cerca de 25 a cerca de 75 mg.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação imediata.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação prolongada.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a (R)-oxibutinina é administrada em uma dose de cerca de 2 a cerca de 15 mg.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação imediata e é administrada em uma dose de cerca de 2,5 a cerca de 10 mg.

13. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação prolongada e é administrada em uma dose de cerca de 5 a cerca de 15 mg.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia do sono ou o ronco simples.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia obstrutiva do sono (AOS).

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está em um estado não totalmente consciente.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o estado não totalmente consciente é o sono.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o NRI e a (R)-oxibutinina são administrados em uma composição única.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a composição única é uma forma de administração oral.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a forma de administração oral é um xarope, pílula, comprimido, troche, cápsula ou adesivo.

21. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende (i) um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (ii) (R)-oxibutina substancialmente enantiomericamente pura, em um veículo farmaceuticamente aceitável.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina seletivo (NSRI).

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o NSRI é selecionado no grupo consistindo em amedalina, atomoxetina, CP-39.332, daledalina, edivoxetina, esreboxetina, lortalamina, nisoxtetina, reboxetina, talopram, talsupram, tandamina e viloxazina.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o NRI é um inibidor de recaptação de norepinefrina não seletivo (NNRI) selecionado do grupo consistindo em amitriptilina, amoxapina, bupropiona, ciclazindol, desipramina, desvenlafaxina, dexmetilfenidato, dietilpropiona, doxepina, duloxetina, imipramina, levomilnaciprana, manifaxina, maprotilina, metilfenidato, milnaciprana, nefazodona, nortriptilina, fendimetrazina, protriptilina, radafaxina, tapentadol, teniloxazina e venlafaxina.

25. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o NRI é selecionado do grupo consistindo em atomoxetina e reboxetina.

26. Composição, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o NRI é atomoxetina.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a atomoxetina está presente em uma quantidade de cerca de 20 a cerca de 100 mg.

28. Composição, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que a atomoxetina está presente em uma quantidade de cerca de 25 a cerca de 75 mg.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação imediata.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação prolongada.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que a (R)-oxibutinina está presente em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 15 mg.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a (R)-oxibutina está em uma formulação de liberação imediata e presente em uma quantidade de cerca de 2,5 a cerca de 10 mg.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a (R)-oxibutinina está em uma formulação de liberação prolongada e está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 15 mg.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 21 a 33, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de um indivíduo que

apresenta uma condição associada ao colapso da via aérea faríngea.

35. Composição, para uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia do sono ou o ronco simples.

36. Composição, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que a condição associada ao colapso da via aérea faríngea é a apneia obstrutiva do sono (AOS).

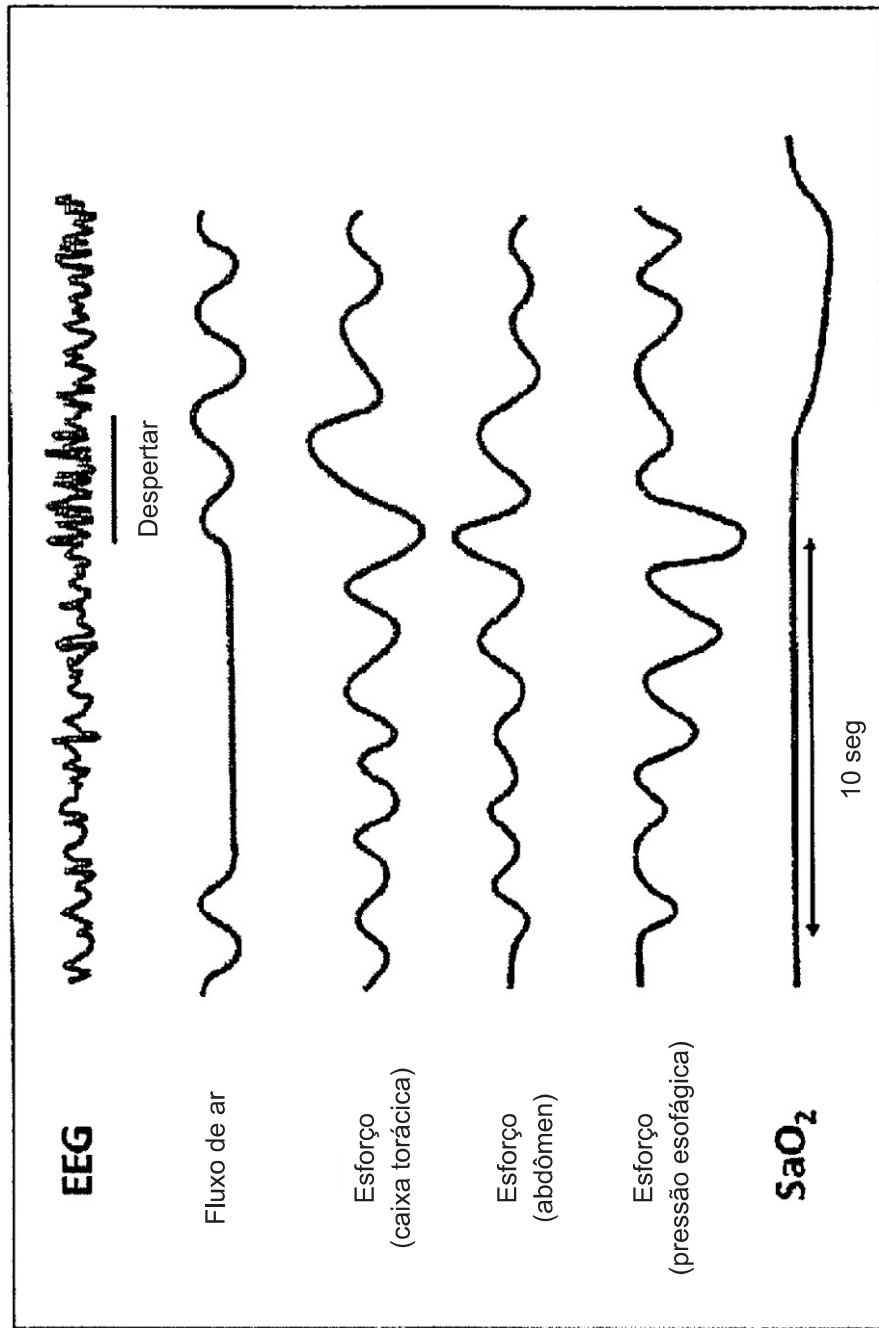
37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 36, caracterizada pelo fato de que o indivíduo está em um estado não totalmente consciente.

38. Composição, para uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que o estado não totalmente consciente é o sono.

39. Inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e uma (R)-oxibutinina substancialmente enantiomericamente pura, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de um indivíduo com condição associada ao colapso da via aérea faríngea.

40. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e (R)-oxibutina substancialmente enantiomericamente pura.

41. Kit, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de um indivíduo que apresenta uma condição associada ao colapso da via aérea faríngea.



**FIG. 1**

## **RESUMO**

Patente de Invenção: **"MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO"**.

A presente invenção refere-se, em geral, às composições farmacêuticas que compreendem (R)-oxibutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI) e métodos de tratamento da apneia do sono, compreendendo a administração de (R)-oxobutina e um inibidor de recaptação de norepinefrina (NRI). Em algumas modalidades, o NRI é a atomoxetina.