

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392997 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.28

(22) Дата подачи заявки  
2018.04.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*A61K 31/7008* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

---

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

---

(31) 62/491,504; 62/558,814

(32) 2017.04.28; 2017.09.14

(33) US

(62) 201992569; 2018.04.26

(71) Заявитель:  
ДЗЕ БРИХЭМ ЭНД УИМЕН'З  
ХОСПИТАЛ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Уэллман Д. Эндрю, Таранто-  
Монтемурро Луиджи (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Способы и композиции для лечения состояний, связанных с коллапсом глоточных мышц дыхательных путей, при которых субъект находится в состоянии неполного сознания, например апноэ во сне и храпа, включающие введение ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и антагониста мускаринового рецептора.

202392997 A1

202392997

A1

## СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

Притязание на приоритет

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявкам на патент США с регистрационными номерами 62/491504, поданной 28 апреля 2017 года, и 62/558814, поданной 14 сентября 2017 года. Содержание вышеуказанных заявок включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

### ФИНАНСИРУЕМЫЕ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ

Настоящее изобретение было создано при государственной поддержке в рамках гранта No. HL095491, выданного Национальным институтом здравоохранения. Правительство имеет определенные права на изобретение.

Область техники

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии способов и композиций для лечения состояний, связанных с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, например, храпа и апноэ во сне, включая введение ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и антагониста мускаринового рецептора.

Уровень техники

Обструктивное апноэ сна (OSA) является распространенным нарушением<sup>1</sup>, вызванным коллапсом глоточных дыхательных путей во время сна. OSA может иметь серьезные последствия для здоровья.

Сущность

Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии того, что введение норадренергических и антимускариновых лекарственных средств может увеличить активность глоточных мышц у спящих людей и уменьшить тяжесть храпа и апноэ во сне, например, у пациентов с OSA.

Таким образом, настоящее изобретение предоставляет способы лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) антагониста мускаринового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI), например, NSRI, выбранный из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина.

В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), например, NNRI, выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола,

дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, докसेпина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина.

В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин, и в конкретных вариантах осуществления, доза атомоксетина составляет 20–100 мг, например, 25–75 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора представляет собой агонист рецептора M2, например, выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтеродина, фезотеродина, троспиума и оксибутинаина.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с замедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора представляет собой оксибутинин, и в конкретных вариантах осуществления, доза оксибутинаина составляет 2–15 мг.

В некоторых вариантах осуществления оксибутинин находится в композиции с немедленным высвобождением, например, в дозе 2,5–10 мг.

В некоторых вариантах осуществления оксибутинин находится в композиции с замедленным высвобождением, например, в дозе 5–15 мг.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой обструктивное апноэ сна (например, АНП  $\geq 10$  событий в час) или простой храп.

В некоторых вариантах осуществления состояние неполного сознания представляет собой сон.

В некоторых вариантах осуществления NRI и антагонист мускаринового рецептора вводят в единой композиции.

В некоторых вариантах осуществления единая композиция представляет собой форму для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, троше или капсулу.

В некоторых вариантах осуществления единая композиция представляет собой

форму для трансдермального введения, например пластырь.

Также в настоящем описании предоставлены фармацевтические композиции, включающие (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) (ii) антагонист мускаринового рецептора, и (iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI), например, выбранный из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина. В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазindoла, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола (Nucynta), тенилоксазина (Lucelan, Metatone) и венлафаксина.

В некоторых вариантах осуществления NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

В некоторых вариантах осуществления NRI представляет собой атомоксетин, и в конкретных вариантах осуществления, доза атомоксетина составляет 20–100 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора представляет собой антагонист M2, например, выбранный из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтеродина, фезотеродина, троспиума и оксибутина.

В некоторых вариантах осуществления компонент антагонист мускаринового рецептора фармацевтической композиции выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила. В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с замедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления антагонист мускаринового рецептора представляет собой оксибутидин. В некоторых вариантах осуществления оксибутидин находится в композиции с немедленным высвобождением, например, в дозе 2,5–10 мг. В некоторых вариантах осуществления оксибутидин находится в композиции с замедленным высвобождением, например, в дозе 5–15 мг.

Также предоставлены композиции, описанные в настоящем документе, для применения при лечении субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным

коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой апноэ сна или простой храп. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой обструктивное апноэ сна.

В некоторых вариантах осуществления состояние неполного сознания представляет собой сон.

В некоторых вариантах осуществления NRI и антагонист мускаринового рецептора вводят в единой композиции.

В некоторых вариантах осуществления единая композиция представляет собой форму для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления форма для перорального введения представляет собой пилюлю, таблетку, троше или капсулу.

Также в настоящем описании предоставлены ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (NRI) и антагонист мускаринового рецептора, для применения при лечении субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания.

Кроме того, в настоящем описании предоставлены наборы, включающие ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и антагонист мускаринового рецептора, например, для применения в способе, описанном в настоящем документе, например, для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания. Набор может включать, например, отдельные фармацевтические композиции любого из отдельных активных лекарственных средств, заявленных в настоящем документе, с фармацевтически приемлемой солью или носителем, где указанный набор может включать (a) отдельные или общие флаконы или пакеты, допускающие потенциально раздельное дозирование, и (b) необязательно набор инструкций по набору.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое любым специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в настоящем документе для использования в настоящем изобретении; другие подходящие способы и материалы, известные в данной области, также могут быть использованы. Материалы, способы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения в базе данных и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в качестве ссылки в полном объеме. В случае противоречий, настоящее описание, включая определения, будет определяющим.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и фигур, а также из формулы изобретения.

Описание чертежей

Фиг. 1. Графическая иллюстрация обструктивного апноэ. Верхняя дорожка

показывает картину электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сна. Следующая дорожка представляет поток воздуха. Следующие три дорожки показывают дыхательное усилие от движений грудной клетки и брюшной полости и изменения в пищеводном давлении, все из которых отражают сокращение дыхательных мышц. Последняя дорожка указывает на насыщение оксигемоглобина.

Фиг. 2А–2В. Активность глоточной мышцы снижается от бодрствования ко сну в присутствии плацебо (2А). Напротив, атомоксетин+оксибутинин сохраняет активность глоточных мышц вблизи значений бодрствования во время сна (2В).

Фиг. 3А–3В. Участники получали лечение (атомоксетин 80 мг+оксибутинин 5 мг) или плацебо в рандомизированном порядке за 30 минут до сна. Результаты показали, что комбинация атомоксетина и оксибутина снижала индекс апноэ гипопноэ (АНИ) с 31 [10–54] до 8 [2–18] (3А). Данные выражены в виде медианы [25–й–75–й процентиль]. Когда анализ тяжести OSA был ограничен 15 субъектами с АНИ>10 событий в час, эффект комбинации атомоксетина/оксибутина был еще выше (–78% АНИ по сравнению с плацебо) (3В).

Фиг. 4. Комбинация атомоксетина и оксибутина увеличила вентиляцию во время сна. Вентиляцию рассчитывали по плацебо и лекарственным средствам ночью как % от вентиляции при нормальном дыхании при нормальной активности дыхательного центра.

Фиг. 5. Пациенты с OSA улучшили уровень кислорода в крови в течение ночи с 84 [79–92] на плацебо до 94 [89–95] на атомоксетине/оксибутине в течение ночи.

Фиг. 6А–6В. Общее время сна (6А) и эффективность сна (6В) также были улучшены в течение ночи атомоксетином/оксибутином по сравнению с плацебо для субъектов с АНИ>10.

Фиг. 7. Только комбинация атомоксетина и оксибутина показала значительное снижение АНИ по сравнению с плацебо, в то время как только один атомоксетин или оксибутинин не улучшал АНИ.

Фиг. 8. У пациентов с легким или умеренным коллапсом верхних дыхательных путей, атомоксетин и фезотеродин (Feso) были так же эффективны, как атомоксетин и оксибутинин в снижении АНИ.

Фиг. 9. У 6 пациентов, не получавших CPAP, введение комбинации атомоксетина и оксибутина (Ato 80 мг/Оху 5 мг) обеспечило 63–процентное снижение АНИ через 1 неделю.

Фиг. 10А–10В. (10А) Данные группы, показывающие эффект атомоксетина и оксибутина (ato–оху) на ответную реакцию подбородочно–язычной мышцы. Заштрихованные участки представляют собой межквартильный диапазон наклонов. Горизонтальные планки погрешностей иллюстрируют межквартильный диапазон исходных значений Pes; исходные значения (EMG<sub>GG</sub>=100%) смещены по вертикали для облегчения визуализации планок погрешностей. (10В) Пример исходных данных показан для обеспечения контекста. Сигналы иллюстрируют спонтанное увеличение активности подбородочно–язычной мышцы с увеличением колебания Pes во время сна. EMG<sub>GG</sub>:

электромиография подбородочно–язычной мышцы; mta: среднее время перехода; Pes: пищеводное давление.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

У людей область глоточных дыхательных путей не имеет поддержки костей или хрящей, и она удерживается открытой мышцами. Когда эти мышцы расслабляются во время сна, происходит коллапс глотки, что приводит к прекращению воздушного потока. Как показано на фиг. 1, дыхательное усилие продолжается и увеличивается в попытке преодолеть обструкцию, о чем свидетельствует увеличение изменения пищеводного давления. Движения грудной клетки и брюшной полости происходят в противоположном направлении в результате того, что диафрагма сжимается от закупоренного дыхательного пути, заставляя брюшную стенку расширяться и грудную стенку прогибаться внутрь.

Усиление дыхания приводит к пробуждению от сна, которое можно увидеть на ЭЭГ (фиг. 1), и приводит к открытию дыхательных путей и возобновлению нормального дыхания. Отсутствие воздушного потока во время апноэ также вызывает гипоксию, о чем свидетельствует снижение насыщения оксигемоглобина (фиг. 1). Степень тяжести обычно измеряется с использованием индекса апноэ–гипопноэ (АИ), который представляет собой совокупное среднее число апноэ (прекращение дыхания в течение по крайней мере десяти секунд) и гипопноэ (уменьшение потока воздуха и насыщение кислородом), которые возникают за час сна. См., например, Ruehland et al., *The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index*. SLEEP 2009;32(2):150–157.

Когда используется строгое определение OSA (АИ $\geq$ 15 событий в час или АИ $\geq$ 5 событий в час с дневной сонливостью), предполагаемая распространенность составляет приблизительно 15 процентов у мужчин и 5 процентов у женщин. По оценкам, 30 миллионов человек в Соединенных Штатах имеют OSA, из которых приблизительно 6 миллионов были диагностированы. Распространенность OSA в Соединенных Штатах, по-видимому, увеличивается из–за старения и увеличения числа случаев ожирения. OSA связана с основными сопутствующими заболеваниями и издержками производства, включая: гипертонию, диабет, сердечно–сосудистые заболевания, дорожно–транспортные происшествия, несчастные случаи на рабочем месте и усталость/снижение производительности. См., например, Young et al., *WMJ* 2009; 108:246; Peppard et al., *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006.

Настоящее основное лечение<sup>HYPERLINK \l "\_ENREF\_2" \o "Engleman, 2003 #202" 2, HYPERLINK \l "\_ENREF\_3" \o "Kribbs, 1993 #203" 3</sup> представляет собой положительное постоянное давление в дыхательных путях (CPAP). CPAP–терапия эффективно практически для всех пациентов, и примерно 85% диагностированных пациентов проходят лечение, но соответствие является низким. Пациенты находят CPAP–терапию неудобной и часто невыносимой; по меньшей мере 30% пациентов (до 80%) регулярно не придерживаются лечения и, следовательно, не получают лечения (Weaver, *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15; 5(2): 173–178). Другие способы лечения с различными показателями успеха включают пероральные устройства (10%) и хирургическое вмешательство (5%), но ни один из них, вероятно, не будет

эффективным среди общей совокупности населения. До настоящего времени не было показано, что фармакологические лечения являются эффективными.

Поиск лекарств для активации глоточных мышц у спящих людей обескураживает; такие средства, как ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и седативные средства, все были протестированы на людях и доказали свою неэффективность в снижении тяжести OSA. См., например, Proia and Hudgel, *Chest*. 1991 Aug;100(2):416–21; Brownell et al., *N Engl J Med* 1982, 307:1037–1042; Sangal et al., *Sleep Med*. 2008 Jul;9(5):506–10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al., *Sleep*. 2008 Jun;31(6):824–31; Eckert et al., *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jun;120(12):505–14; Taranto–Montemurro et al., *Sleep*. 2017 Feb 1;40(2).

Удивительно, но авторы изобретения обнаружили, что введение норадренергических и антимускариновых лекарственных средств может увеличить активность глоточных мышц у спящих людей и уменьшить тяжесть храпа и апноэ во сне, например, у пациентов с OSA.

#### Способы лечения

Способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения расстройств, связанных с коллапсом глоточных мышц дыхательных путей во время сна. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой обструктивное апноэ сна (OSA) (например, АНІ  $\geq 10$  событий в час) или простой храп. Как правило, способы включают введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства, известного в данной области техники и/или описанного в настоящем документе, субъекту, который нуждается в таком лечении, или который был определен как нуждающийся в таком лечении.

Как используется в этом контексте, «лечить» означает смягчать по меньшей мере один симптом расстройства, связанного с фарингеальным коллапсом дыхательных путей. Часто коллапс дыхательных путей во время сна приводит к храпу и/или прерыванию дыхания (апноэ или гипопноэ), пробуждению от сна и снижению оксигенации (гипоксемия); таким образом, лечение может привести к уменьшению одного или нескольких из храпа, апноэ/гипопноэ, фрагментации сна и гипоксемии.

Неожиданно, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к снижению АНІ. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к снижению АНІ на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства



для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к снижению АНП на 75% или более. В других дополнительных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к увеличению вентиляции. В еще других вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к повышению уровней кислорода в крови. В еще одном варианте осуществления введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, при котором субъект находится в состоянии неполного сознания, такое как OSA, приведет к улучшению общего времени сна, уменьшению АНП, увеличению оксигенации, уменьшению фрагментации сна, увеличению общего времени сна и/или улучшению субъективного качества сна.

Эффективное количество ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства может быть введено за одно или несколько введений, применений или доз, одновременно или отдельно. При одновременном введении ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство могут быть получены в виде одной лекарственной формы, например, капсулы, таблетки или раствора, включающей ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство, или в виде отдельных лекарственных форм, например, одной капсулы, таблетки или раствора, включающего ингибитор обратного захвата норэпинефрина, и другой капсулы, таблетки или раствора, включающей антимускариновое средство. Каждый из ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускариновых средств можно вводить одновременно или по отдельности от одного или нескольких раз в день до одного или более раз в неделю; включая один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство вводят ежедневно. Специалисту в данной области понятно, что определенные факторы могут влиять на дозировку и сроки, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, тяжесть заболевания или расстройства, предшествующие лечению, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством терапевтических соединений, описанных в настоящем документе, может включать однократное лечение или курс лечения.

Дозу, токсичность и терапевтическую эффективность терапевтических соединений

(т.е., NRI и антагонист мускаринового рецептора, в одной композиции или в отдельных композициях) можно определять общепринятыми фармацевтическими способами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим показателем, и его можно выразить как соотношение LD50/ED50.

Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы при составлении диапазона дозировок для применения у людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Терапевтически эффективная доза может быть оценена первоначально из анализа клеточной культуры. Дозу можно формулировать на животных моделях для достижения диапазона циркулирующей концентрации в плазме, включающего IC50 (т.е. концентрацию тестируемого соединения, при которой достигают половины максимального ингибирования симптомов), как определено в культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения полезных доз у человека. Уровни в плазме могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение дозы 20–100 мг атомоксетина (или его эквивалентной дозы другого NRI) и дозы 2–15 мг оксибутина (или его эквивалентной дозы другого антагониста мускаринового рецептора). В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 80 мг атомоксетина/5 мг оксибутина; 75 мг атомоксетина/5 мг оксибутина; 75 мг атомоксетина /6 мг оксибутина; 50 мг атомоксетина/4 мг оксибутина; или 25 мг атомоксетина/3 мг оксибутина. В других вариантах осуществления способы включают введение дозы 20–100 мг атомоксетина (или его эквивалентной дозы другого NRI) и дозы 2–15 мг оксибутина (или его эквивалентной дозы другого антагониста мускаринового рецептора) за час до времени сна. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 80 мг атомоксетина/5 мг оксибутина; 75 мг атомоксетина/5 мг оксибутина; 75 мг атомоксетина/6 мг оксибутина; 50 мг атомоксетина/4 мг оксибутина; или 25 мг атомоксетина/3 мг оксибутина за 15–60, например, за 20–45, 15–25 или за 20–30 минут до сна.

В других вариантах осуществления способы включают введение атомоксетина/оксибутина в массовом отношении 12,5 к 1. В других вариантах осуществления способы включают введение атомоксетина/оксибутина в массовом отношении 12,5 к 1 за 15–60, например, за 20–45, 15–25 или 20–30 минут до сна.

#### Фармацевтические композиции и способы введения

Способы, описанные в настоящем документе, включают применение

фармацевтических композиций, включающих ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство в качестве активных ингредиентов. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство можно вводить в одной композиции или в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение ингибитора обратного захвата норэпинефрина и антимускаринового средства, и никакие другие активные ингредиенты, т.е. ингибитор обратного захвата норэпинефрина и антимускариновое средство, являются единственными активными средствами.

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

Подходящие, но не ограничивающие примеры антимускариновых средств, включают атропин, пропантелин, бетанехол, солифенацин, дарифенацин, толтеродин, фезотеродин, троспиум и оксибутинин, которые обладают активностью в отношении рецептора M2. Другие типичные антимускариновые средства включают анизотропин, бензтропин, бипериден, клидиниум, цикримин, дицикломин, дифеманил, дифенидол, этопропазин, гликопирролат, гексоциклиум, изопропамид, мепензолат, метиксен, метскополамин, оксифенциклимин, оксифеноний, проциклидин, скополамин, тридигексетил и тригексифенидил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор обратного захвата норэпинефрина представляет собой атомоксетин. В некоторых вариантах осуществления антимускариновое средство представляет собой оксибутинин (например, N-дезэтилоксибутинин).

Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает физиологический раствор, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию средства и тому подобное, совместимые с фармацевтическим введением. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции, например, снотворные средства, включая золпидем, эсзопиклон, бензодиазепины, габапентин, тиагабин и хугем.

Фармацевтические композиции обычно составляют так, чтобы они были совместимы с их предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают системное пероральное или трансдермальное введение.

Способы получения подходящих фармацевтических композиций известны в данной области, см., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2005; and the books in the series *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY). Например, пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Для перорального терапевтического введения активное соединение(я) может быть включено во вспомогательные вещества и использовано в форме пилюль, таблеток, троше или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или вспомогательные вещества могут быть включены в состав композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, троше и тому подобное могут включать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или стеротес; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Системное введение одного или обоих соединений, как описано в настоящем документе (т.е. одного или обоих ингибиторов обратного захвата норэпинефрина и антагониста мускариновых рецепторов) также может осуществляться трансдермальными способами, например, с использованием пластыря, геля, лосьона или тонкой пленки, для нанесения на кожу. Для трансдермального введения в препарате могут использоваться пенетранты, подходящие для проникновения через эпидермальный барьер. Такие пенетранты обычно известны в данной области. Например, для трансдермального введения активные соединения могут быть приготовлены в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это обычно известно в данной области. Гель и/или лосьон могут быть предоставлены в отдельных пакетиках или с помощью дозированного насоса, который применяется ежедневно; см., например, Cohn et al., *Ther Adv Urol*. 2016 Apr; 8(2): 83–90.

В одном варианте осуществления терапевтические соединения получают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, такими как композиция с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированная система доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Такие композиции могут быть получены с использованием стандартных методик или получены коммерчески, например, от Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США No.4522811.

Фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями для введения или использования в способе, описанном в настоящем документе.

#### Примеры

Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанного в формуле изобретения.

#### **Пример 1.** Пилотное исследование

У 3 здоровых людей было измерен эффект селективного норадренергического ингибитора обратного захвата, атомoksetина 80 мг, в комбинации с антимускариновым лекарственным средством оксибутинин 5 мг на активность подбородочно–язычной мышцы в пилотном исследовании.

На фиг. 2A–B показаны данные трех человек, которые принимали комбинацию атомoksetина и оксибутинина. Фиг. 2A представляет собой плацебо ночью. Графики в первом столбце показывают активность подбородочно–язычной мышцы ( $EMG_{GG}$ , количественно выраженную в процентах от максимума) во время спокойного бодрствования. Каждый круг представляет пик  $EMG_{GG}$  одного вдоха и нанесен на график против соответствующего давления надгортанника. Графики во втором столбце были получены во время стабильного NREM сна. Обратите внимание, что во время сна в течение ночи при плацебо наблюдается переменное, но явное снижение активности  $EMG_{GG}$ . Напротив, когда эти же три человека принимали атомoksetин+оксибутинин, связанное со сном снижение активности глоточных мышц было частично или полностью предотвращено (фиг. 2B).

Из этих данных ясно, что по сравнению с плацебо тестируемые лекарственные средства давали намного более высокую активность  $EMG_{GG}$  во время NREM сна. У субъектов, показывающих REM сон на этих лекарственных средств, активность  $EMG_{GG}$  оставалась на уровне 49% от бодрствующего значения в REM сне, что указывает на то, что лекарственные средства также эффективны и на этой стадии.

#### **Пример 2.** Перекрестное исследование

Впоследствии было проведено плацебо–контролируемое, двойное слепое, рандомизированное перекрестное исследование у 20 пациентов с обструктивным апноэ сна (OSA). Участники получали лечение (атомoksetин 80 мг+оксибутинин 5 мг) или плацебо в рандомизированном порядке за 30 минут до сна. Исследование показало, что комбинация атомoksetина и оксибутинина снизила индекс апноэ–гипопноэ (АHI) с 31 [10–54] до 8 [2–18]. Данные выражены в виде медианы [25–й–75–й перцентиль] (фиг. 3A). В ходе исследования 5 пациентов показали отсутствие клинически значимой OSA в ночь с плацебо. Если анализ тяжести OSA ограничен 15 субъектами с  $AHI > 10$  событий в час, эффект комбинации атомoksetин/оксибутинин еще больше (снижение АHI на 78% по сравнению с плацебо) (фиг. 3B). Все пациенты с OSA показали улучшение степени тяжести OSA.

У этих субъектов комбинация атомoksetина и оксибутинина увеличивала ответную

реакцию подбородочно–язычной мышцы на увеличение активности дыхательного центра по сравнению с плацебо с 0,1 до 0,3% макс/смН<sub>2</sub>O, что означает, что для каждого смН<sub>2</sub>O увеличение активности дыхательного центра (измеряется с помощью пищеводного давления), подбородочно–язычная мышца была активирована в 2 раза чаще на лекарствах по сравнению с плацебо. Это улучшение мышечной активности верхних дыхательных путей, вероятно, является причиной снижения АНІ (фиг. 3А–В) и увеличения вентиляции во время сна у этих субъектов (фиг. 4).

Из–за улучшенной вентиляции уровни кислорода (SaO<sub>2</sub>) также увеличивались в ночь приема лекарственных средств. Надир SaO<sub>2</sub> увеличился с 84% [79–92] на плацебо до 94% [89–96] на лекарственных средствах (фиг. 5), в то время как индекс десатурации кислорода (ODI) снизился с 13 [6–34] в течение ночи на плацебо до 3 [0–8] на лекарственных средствах.

Кроме того, как показано на фиг.6А–В, общее время сна и эффективность сна также были улучшены в ночь с атомоксетином/оксибутинином по сравнению с плацебо для субъектов с АНІ>10.

Семь пациентов с OSA были также изучены в течение 2 дополнительных ночей, когда 2 лекарственных средства вводили отдельно (не в комбинации). Как показано на фиг.7, только комбинация атомоксетина и оксибутина показала значительное снижение АНІ по сравнению с плацебо, в то время как отдельно атомоксетин или оксибутинин не улучшали АНІ.

#### Пример 3. Исследование фезотеродина

Для определения, можно ли использовать другие антимускариновые лекарственные средства вместо оксибутина, 4 мг фезотеродина (более новое, антимускариновое лекарственное средство с замедленным высвобождением) использовали в комбинации с 80 мг атомоксетина у 3 пациентов с легким или умеренным коллапсом верхних дыхательных путей (вентиляция во время сна при нормальных усилиях была выше 50% вентиляции при свободном равномерном дыхании при плацебо). В этой подгруппе пациентов фезотеродин был так же эффективен, как и оксибутинин, в снижении АНІ.

У двух пациентов с тяжелым коллапсом верхних дыхательных путей (вентиляция во время сна была ниже 50% от нормальной вентиляции), комбинация атомоксетин/фезотеродина не снижала АНІ, тогда как атомоксетин/оксибутинин делал это.

#### Пример 4. Проспективное исследование

Для оценки эффекта комбинации ato–oxy, проспективное исследование было выполнено в течение недели у 6 пациентов, не получавших лечение CPAP. Пациенты провели базовое исследование сна в больнице; лекарственные средства (Ato 80 мг/Oxy 5 мг) вводили в течение 6 ночей дома, а на 7–ю ночь пациенты возвращались в больницу, чтобы повторить исследование сна после приема лекарств. Эти исследования выполнялись со стандартным монтажом, используемым для клинических исследований сна, включая электроэнцефалограмму, электроокулограмму, измерение потока с помощью назальной канюли и термистора, брюшного и грудного поясов, электромиографию подбородка и

насыщение кислородом. Результаты, показанные на фиг. 9, продемонстрировал снижение 63% [53 до 70] в АНІ после 1 недели терапии, что свидетельствует о том, что эффект от лекарств длительный после недели лечения.

У трех пациентов авторы исследовали более низкие дозы комбинации, то есть атомoksetин 80 мг в комбинации с оксипутинином 5 мг, атомoksetин 50 мг в комбинации с оксипутинином 4 мг и атомoksetин 25 мг в комбинации с оксипутинином 3 мг. АНІ показал дозозависимое снижение по сравнению с плацебо, предполагая, что более низкие дозы, чем 80/5 мг, могут быть эффективными при лечении менее тяжелого заболевания. Для настоящих целей авторы определили легкое заболевание как  $5 < \text{АНІ} < 15$ , и умеренное заболевание как  $15 < \text{АНІ} < 30$  событий/час.

Группа данных была получена с помощью электромиографии подбородочно-язычной мышцы у 16 из 20 пациентов, которые приняли участие в первоначальном исследовании, для определения эффекта атомoksetина и оксипутинина (ato-oxu) на ответную реакцию подбородочно-язычной мышцы. Ответная реакция мышц отражает изменение электромиографической активности подбородочно-язычной мышцы (в процентах от базовой линии) на изменение колебаний давления в пищеводе (Pes) во время спонтанного дыхания во время не-REM сна (см. фиг. 10В для физиологического контекста). Обратите внимание, что медианная ответная реакция на ato-oxu (наклон сплошной линии) больше, чем ответная реакция на плацебо (наклон пунктирной линии). На фиг. 10В показаны примерные исходные данные для обеспечения контекста. Сигналы иллюстрируют спонтанное увеличение активности подбородочно-язычной мышцы с увеличением колебания Pes во время сна. Обратите внимание на восстановление воздушного потока (поток), сопровождающего увеличение мышечной активности.

#### **Ссылки**

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

critical care medicine 2005;172:1338–47.

8. Sood S, Raddatz E, Liu X, Liu H, Horner RL. Inhibition of serotonergic medullary raphe obscurus neurons suppresses genioglossus and diaphragm activities in anesthetized but not conscious rats. *J Appl Physiol* (1985) 2006;100:1807–21.

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

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

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

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

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

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

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

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

17. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, Gautam S, Owens RL, Malhotra A, White DP. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011;110:1627–1637.

18. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler JP, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2013.

19. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:645–658.

20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–1904.

21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. *Jama* 2000;283:1829–1836.

22. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive



sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106–109.

23. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;342:1378–1384.

24. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261–264.

25. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41–47.

26. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994;344:643–645.

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

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

29. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:337–340.

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

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

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

#### ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следует понимать, что хотя изобретение было описано в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI), (ii) антагонист мускаринового рецептора и (iii) в фармацевтически приемлемом носителе.

2. Композиция по п. 1, где NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI).

3. Композиция по п. 2, где NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина.

4. Композиция по п. 1, где NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола (Nucynta), тенилоксазина (Lucelan, Metatone) и венлафаксина.

5. Композиция по п. 1, где NRI выбран из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

6. Композиция по п. 5, где NRI представляет собой атомоксетин.

7. Композиция по п. 6, где доза атомоксетина составляет 20–100 мг.

8. Композиция по п. 1, где антагонист мускаринового рецептора выбран из группы, состоящей из атропина, пропантелина, бетанехола, солифенацина, дарифенацина, толтеродина, фезотеродина, троспиума и оксибутина.

9. Композиция по п. 1, где компонент антагонист мускаринового рецептора фармацевтической композиции выбран из группы, состоящей из анизотропина, бензтропина, биперидена, клидиниума, цикримина, дицикломина, дифеманила, дифенидола, этопропазина, гликопирролата, гексоциклиума, изопропамида, мепензолата, метиксена, метскополамина, оксифенциклимина, оксифенония, проциклидина, скополамина, тридигексетила и тригексифенидила.

10. Композиция по п. 1, где антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с немедленным высвобождением.

11. Композиция по п. 1, где антагонист мускаринового рецептора находится в композиции с замедленным высвобождением.

12. Композиция по любому из п.п. 1–11, где антагонист мускаринового рецептора представляет собой оксибутинин.

13. Композиция по п. 12, где оксибутинин находится в композиции с немедленным высвобождением в дозе 2,5–10 мг.

14. Композиция по п. 12, где оксибутинин находится в композиции с замедленным высвобождением в дозе 5–15 мг.

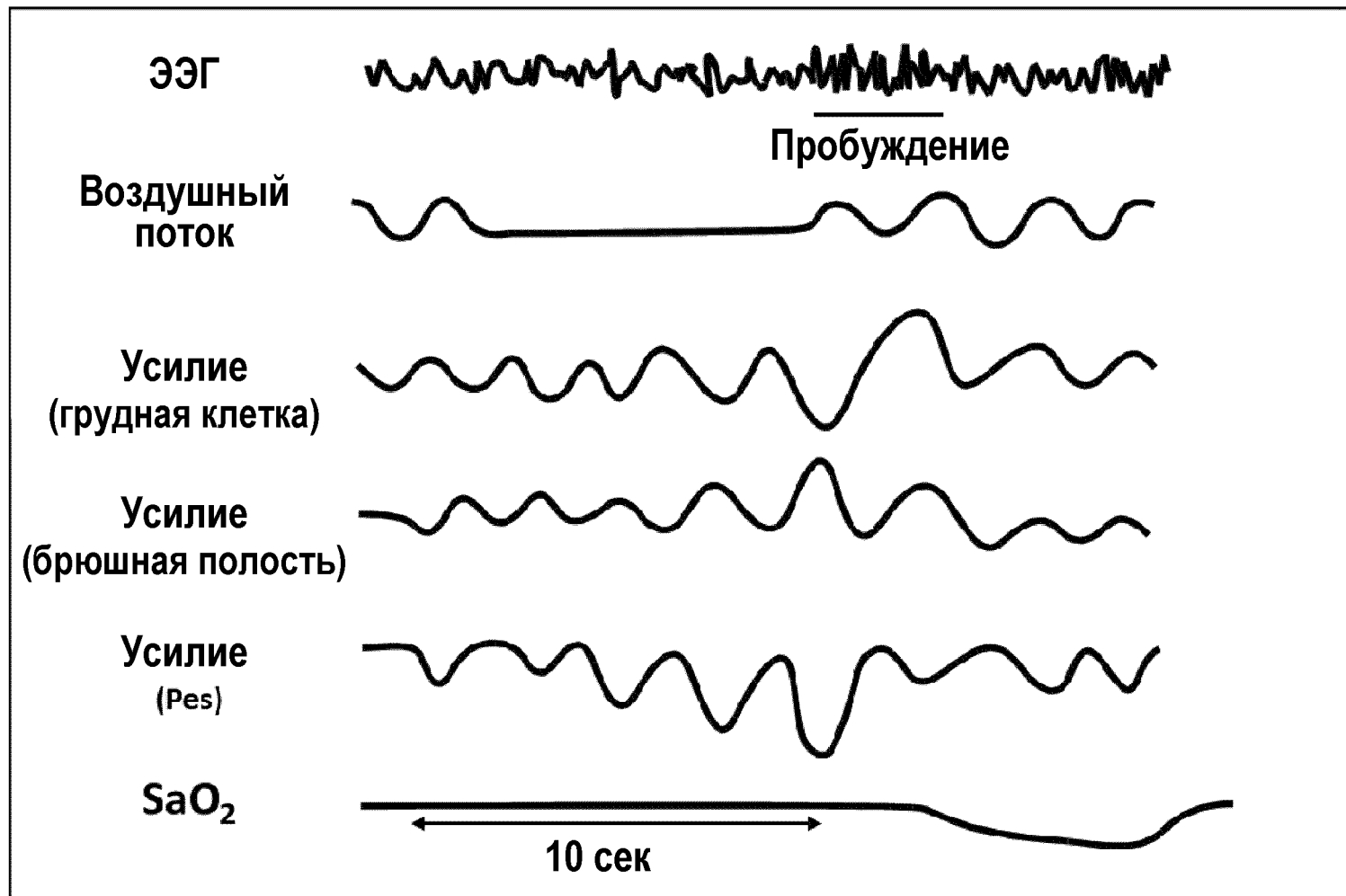
15. Композиция по п. 1, где NRI и антагонист мускаринового рецептора составлены в единую композицию.

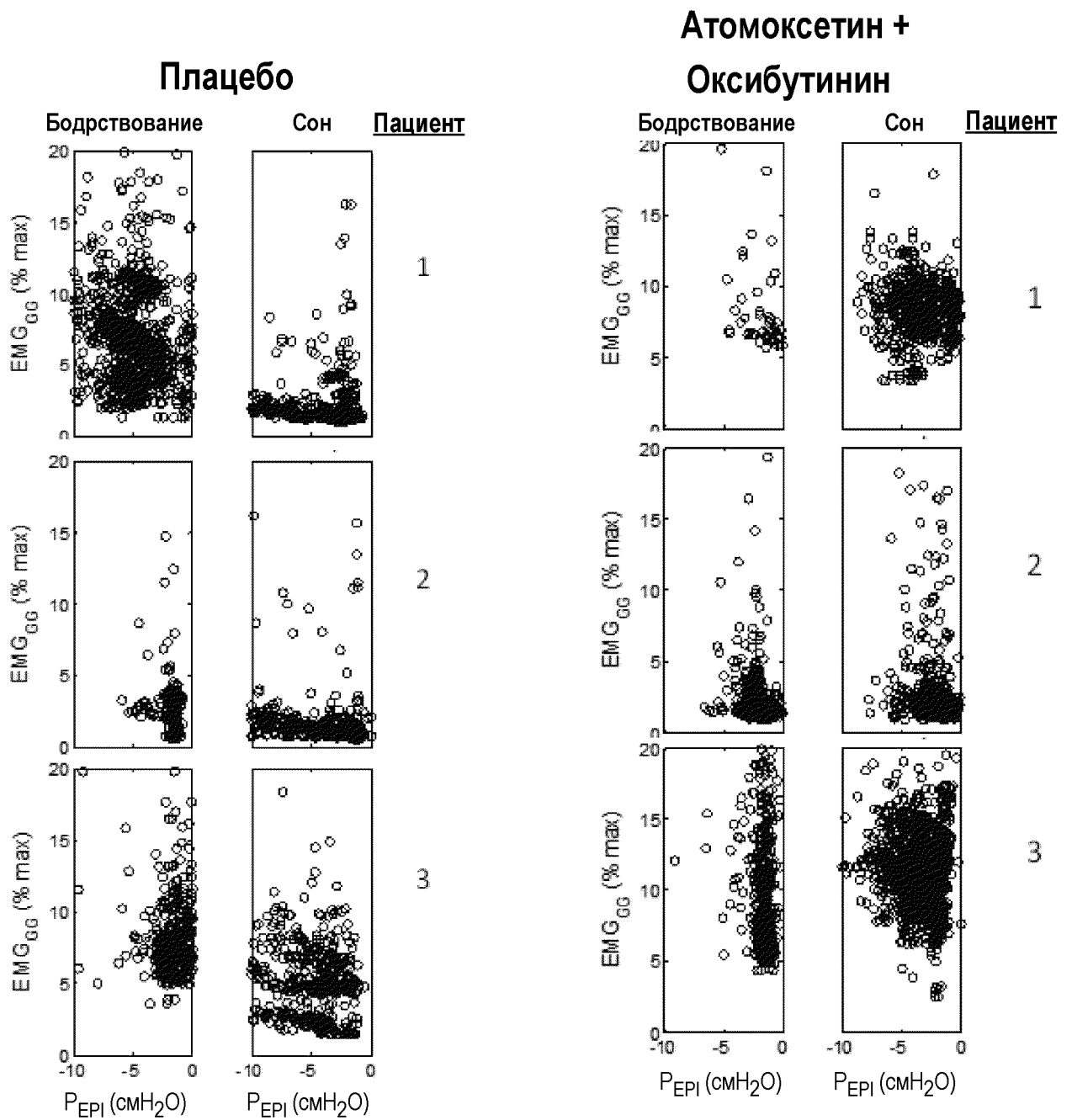
16. Композиция по п. 15, где единая композиция представляет собой форму для перорального введения.

17. Композиция по п. 16, где форма для перорального введения представляет собой пилюлю, таблетку, троше или капсулу.

По доверенности

ФИГ.1

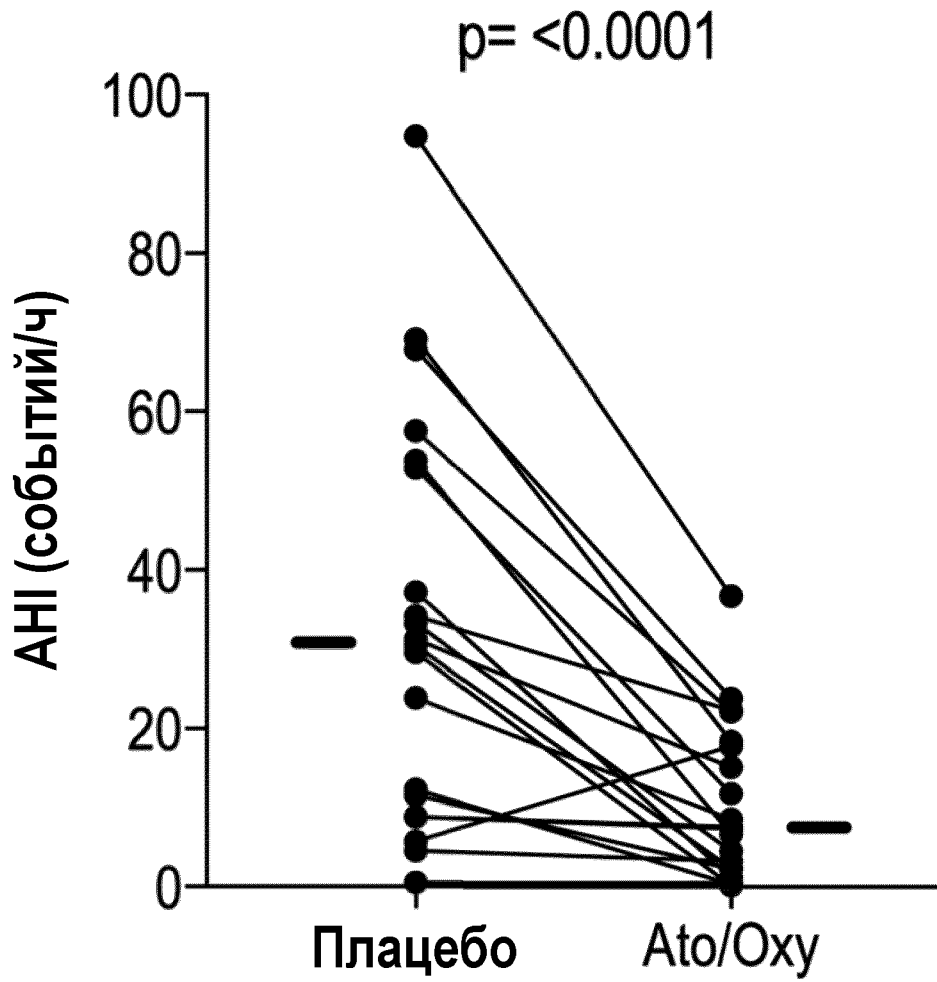




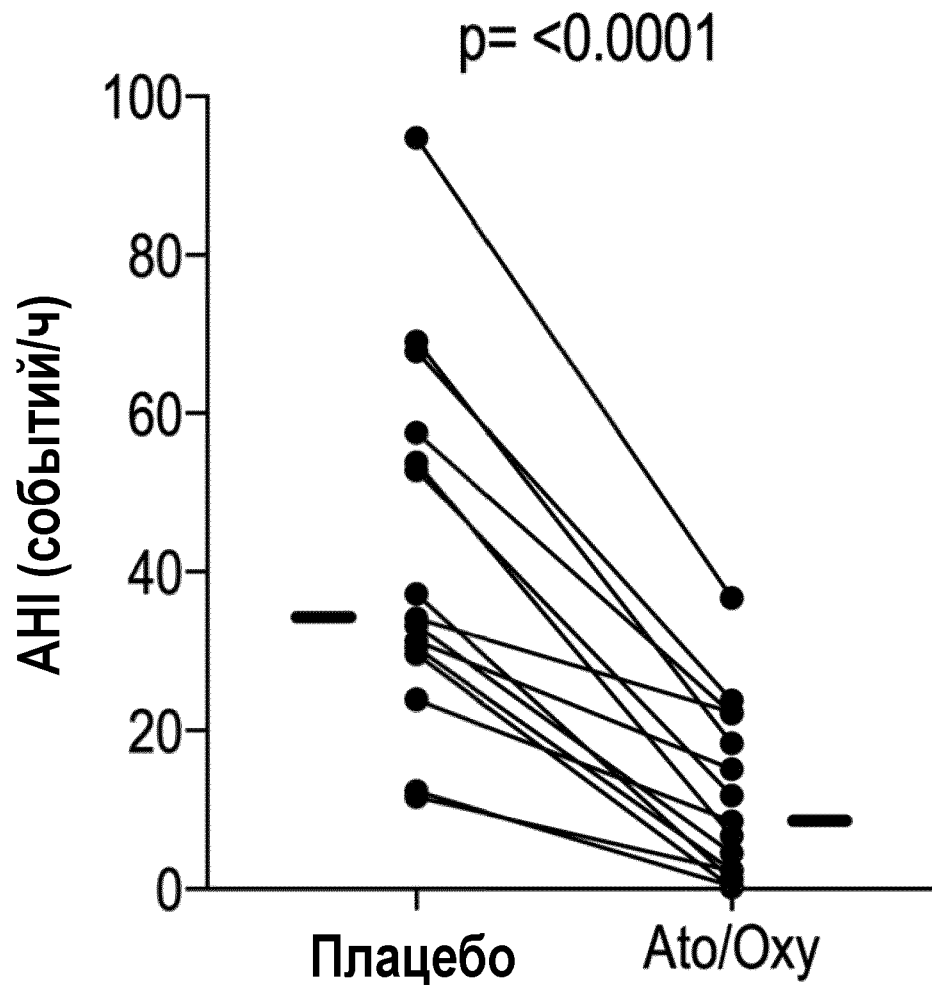
ФИГ.2А

ФИГ.2В

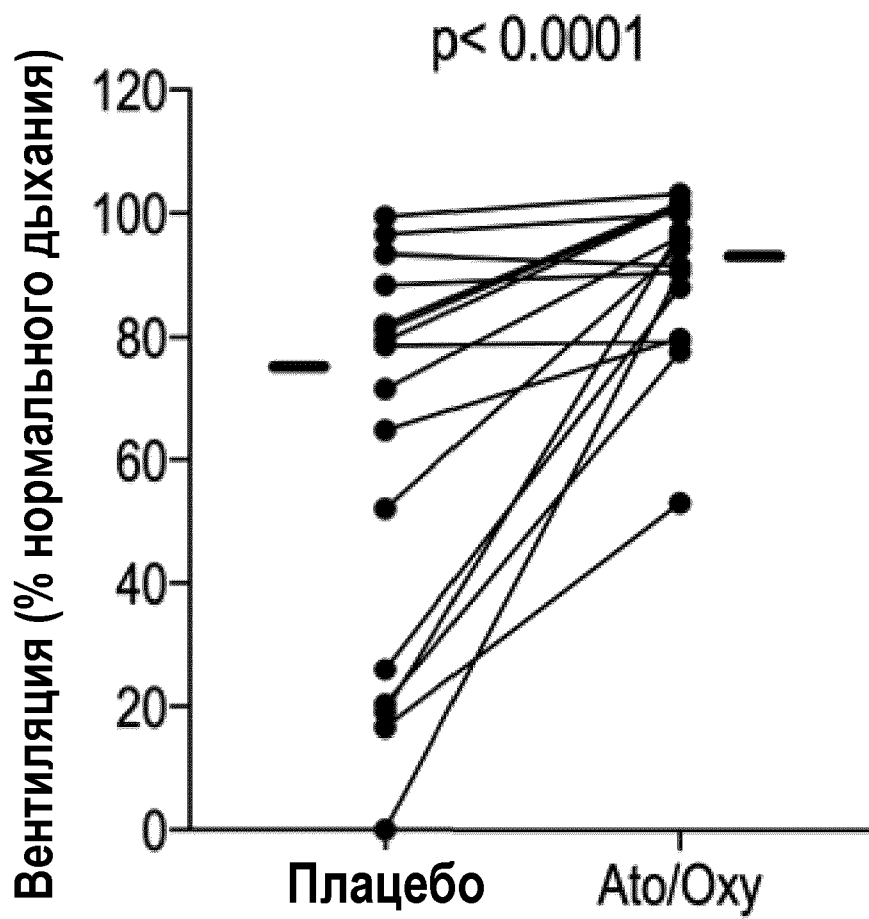
ФИГ.3А



ФИГ.3В

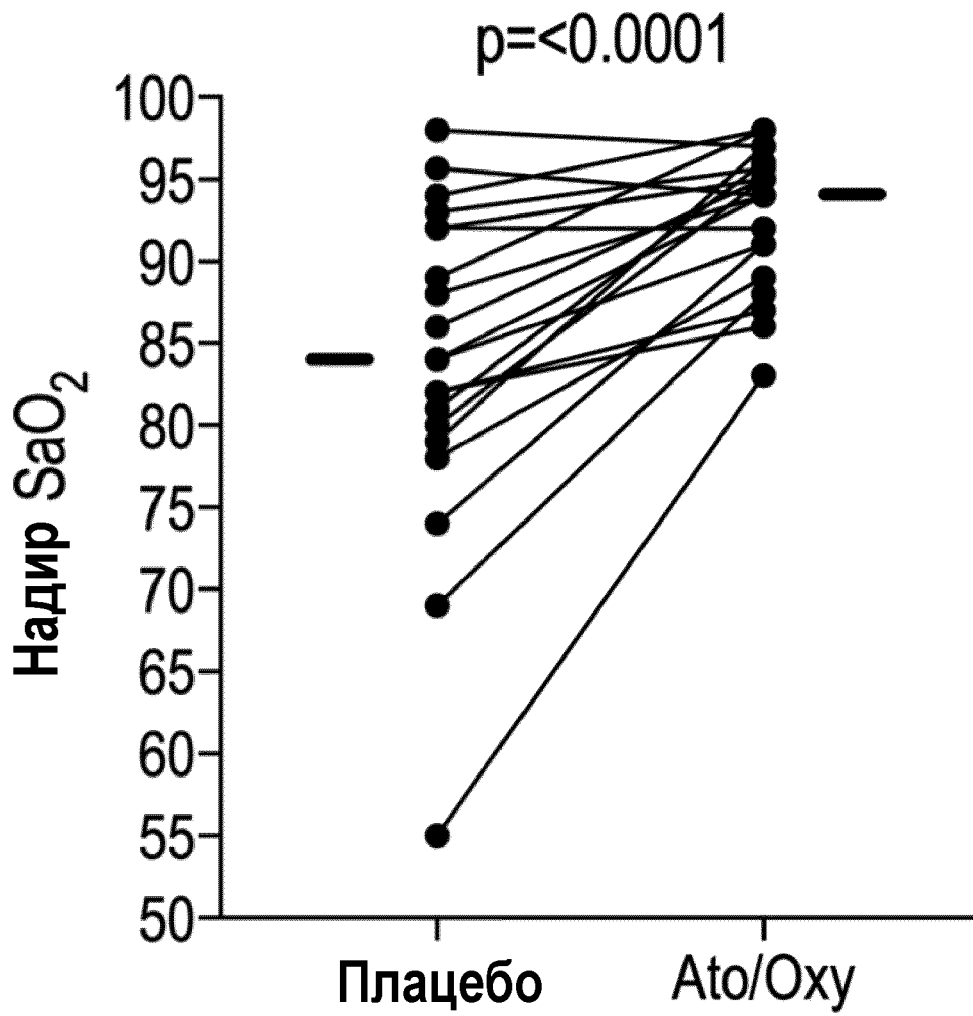


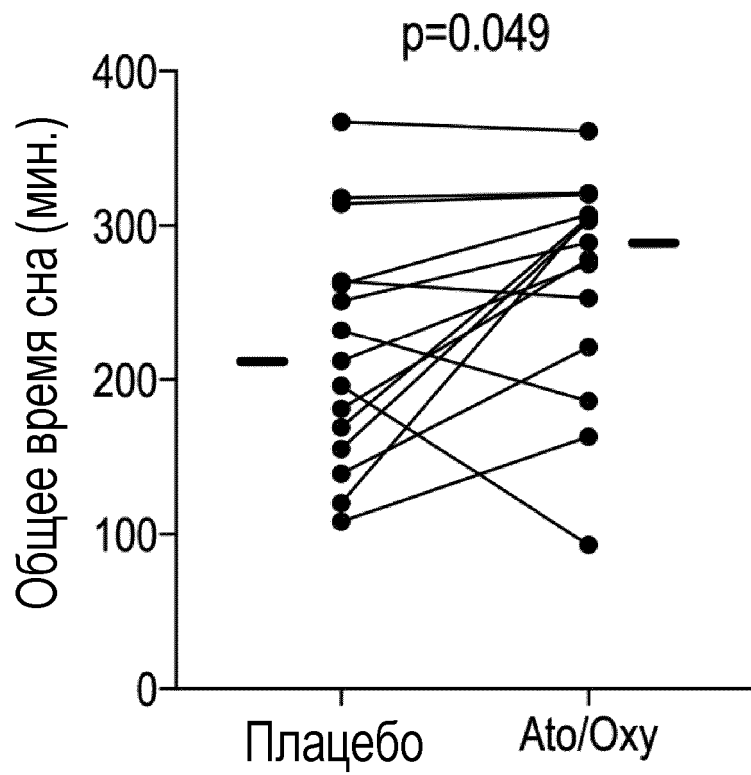
ФИГ.4



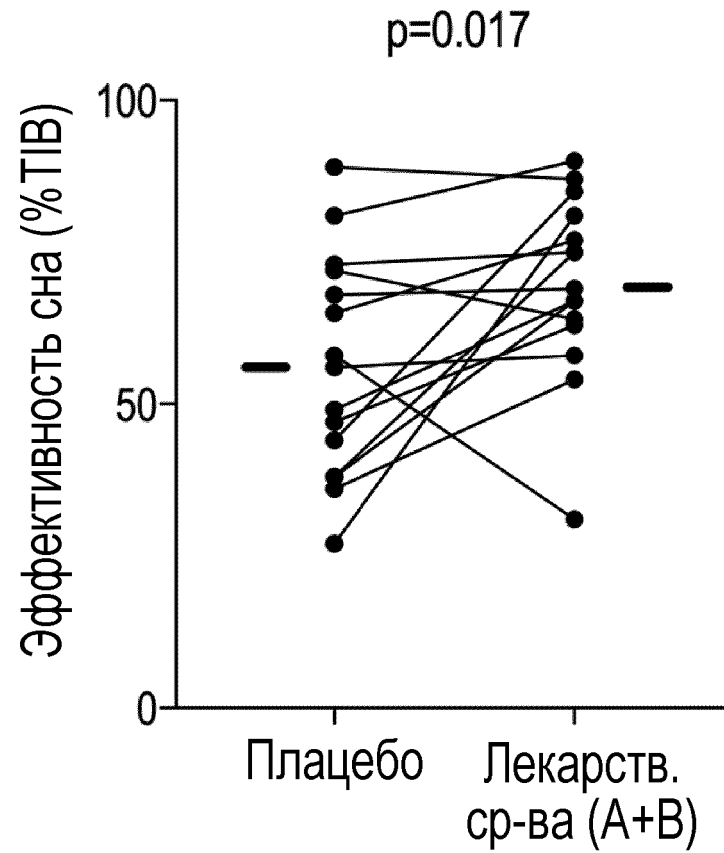


ФИГ.5



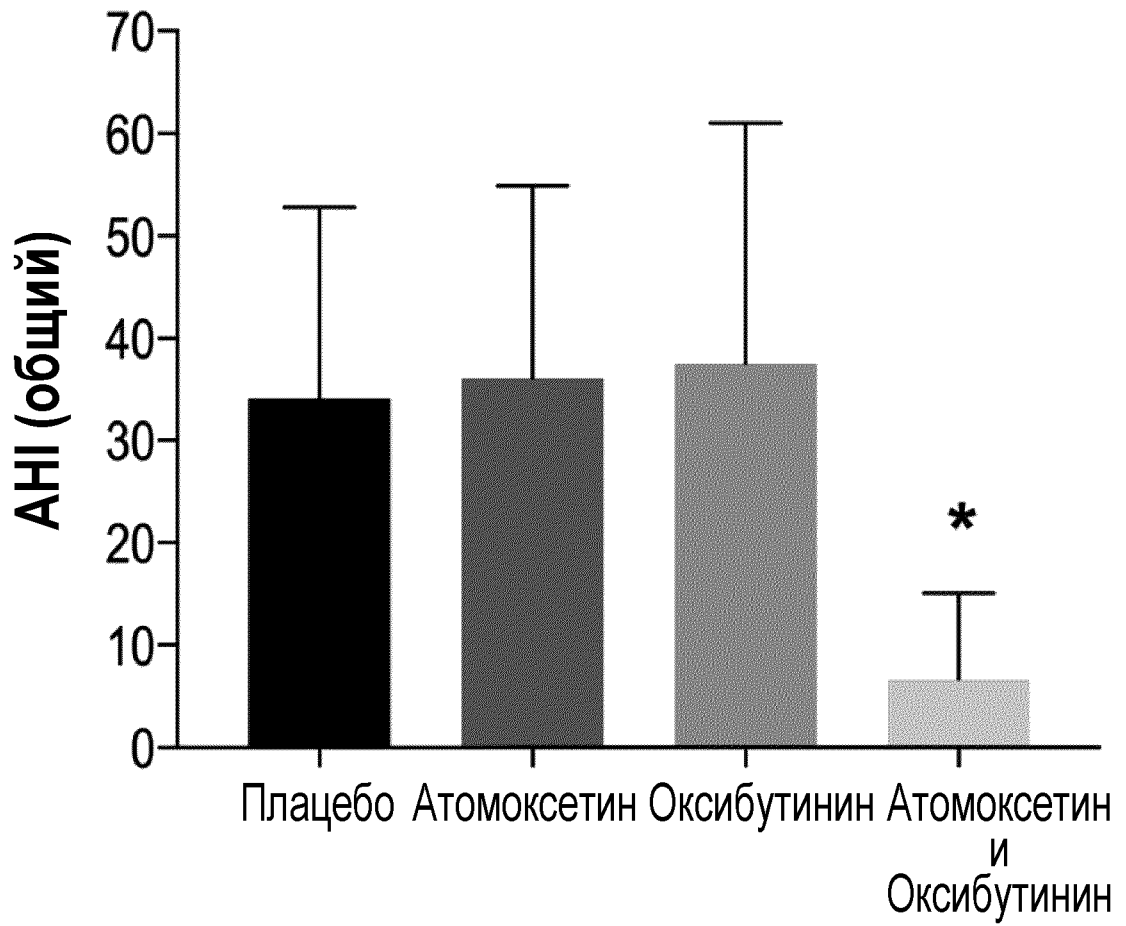


ФИГ.6А

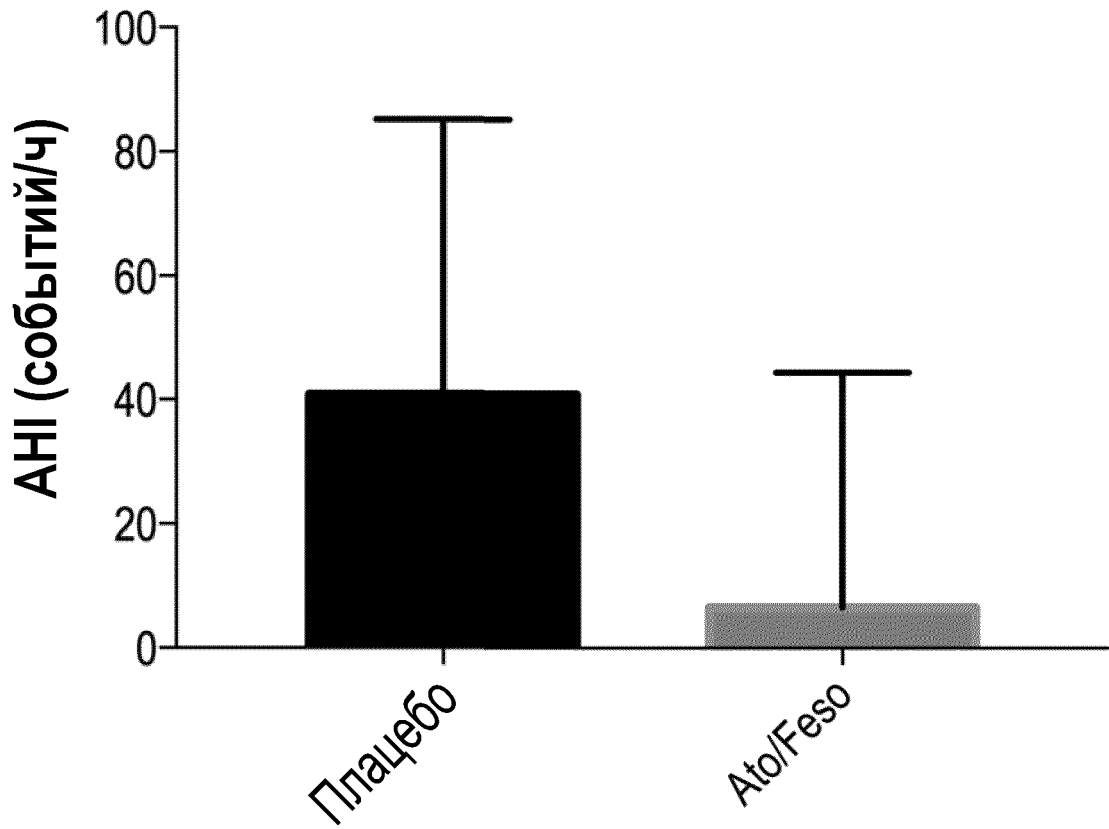


ФИГ.6В

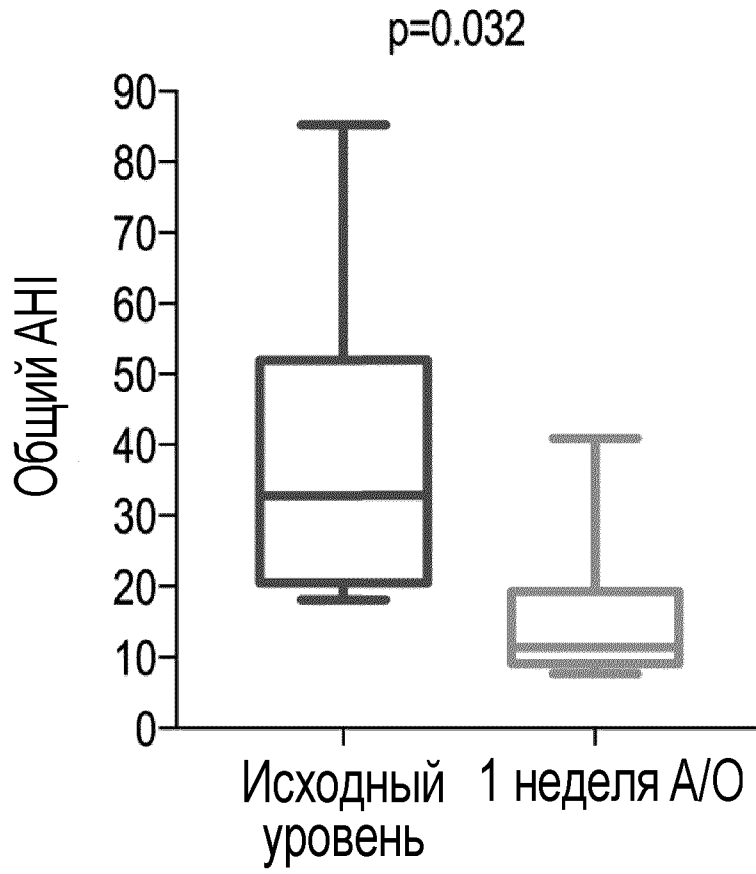
ФИГ.7

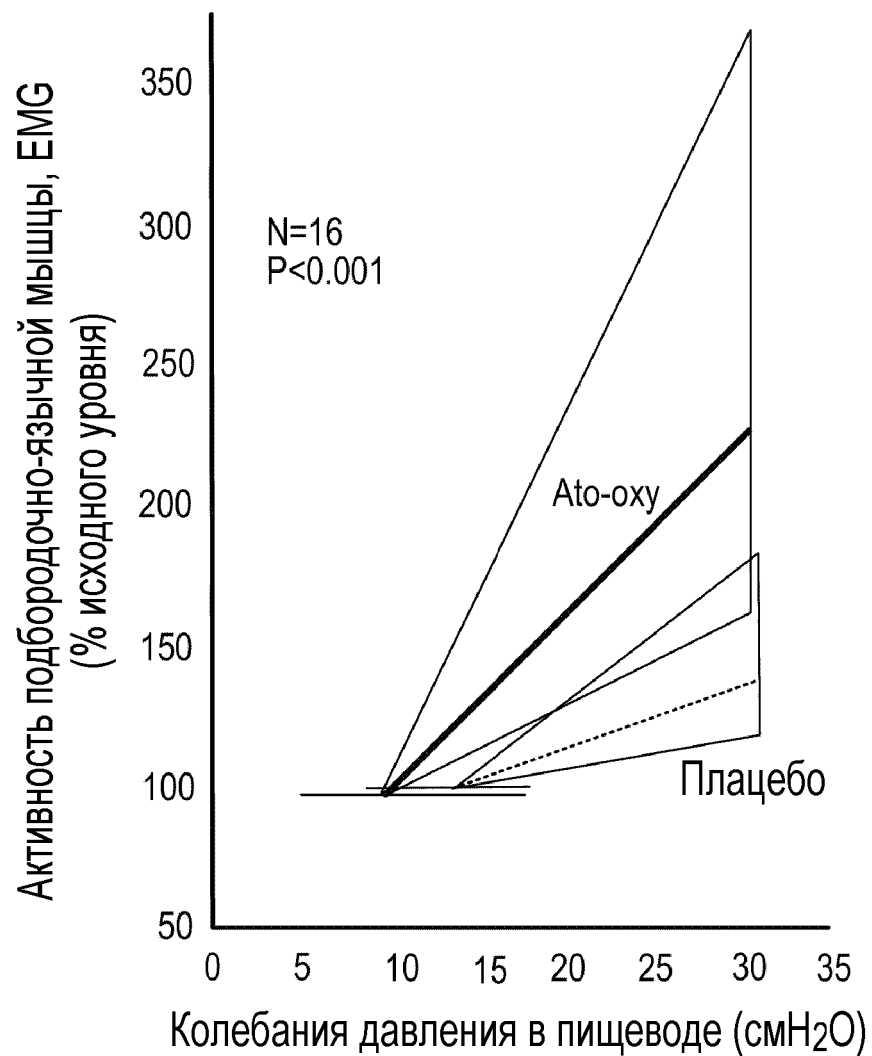


ФИГ.8

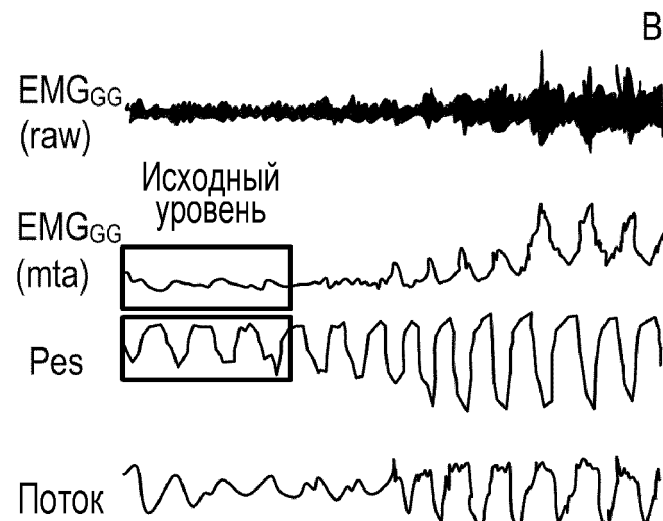


ФИГ.9





ФИГ.10А



ФИГ.10В

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202392997**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:  
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61K 31/137, A61K 31/42, A61K 31/506, A61K 31/551, A61K 31/7008, A61K 45/06

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)  
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys, PUBMED

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US2002010216 A1 (ROGOSKY KAREN, JORN DEBORAH) 2002-01-24 реферат, формула пп. 1,2,5,6,20-28	1-5,8,11,12,14-17
Y	--/--	1-17
Y	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, 2008-07-01, vol. 9, no. 5, p. 506 - 510 DOI:10.1016/j.sleep.2007.07.013 реферат, с.507 пар. "2. Methods", с.508 пар. "3.Results", табл.1	1-17
Y	WANGA D. ET AL., Drug effects on ventilatory control and upper airway physiology related to sleep apnea, RESPIRATORY PHYSIOLOGY & NEUROBIOLOGY, 2013, vol.188, P. 257-266 DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.007 реферат, с. 262-264 «3. Drugs, upper airway muscle tone, collapsibility and sleep apnea»	1-17

 последующие документы указаны в продолжении графы

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

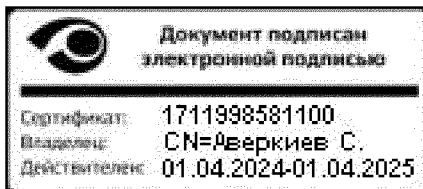
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&amp;» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 17 мая 2024 (17.05.2024)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202392997**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

*A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*A61K 31/7008* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

СПК:

**A61K 31/137**  
**A61K 31/42**  
**A61K 31/506**  
**A61K 31/55**  
**A61K 31/7008**  
**A61K 45/06**