

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393210 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.08

(22) Дата подачи заявки
2022.06.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРЭПИНЕФРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ СНА

(31) 63/211,673; 63/319,035

(32) 2021.06.17; 2022.03.11

(33) US

(86) PCT/US2022/033987

(87) WO 2022/266440 2022.12.22

(71) Заявитель:
АПНИМЕД, ИНК. (ДЕЛАВЭР) (US)

(72) Изобретатель:

Гаранто-Монтемурро Луиджи,
Фаркас Рональд, Уайт Дэвид П.,
Миллер Лоуренс Дж. (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В настоящем документе описаны способы лечения апноэ сна и храпа, включающие в себя введение ингибитора обратного захвата норэпинефрина необязательно в отсутствие антимускаринового агента и необязательно в виде монотерапии. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, такие как эдивоксетин и виллоксазин.

A1

202393210

202393210

A1

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРЭПИНЕФРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ СНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 [0001] В настоящей заявке испрашивается преимущество согласно § 119 (a) и (e) раздела 35 Свода законов США (англ. U.S.C.) и приоритет на основании предварительной заявки на патент США No. 63/211673, поданной 17 июня 2021 г., и предварительной заявки на патент США No. 63/319035, поданной 11 марта 2022 г., полное содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] В настоящем изобретении предложены способы лечения апноэ сна и храпа, включающие в себя введение ингибитора обратного захвата норэпинефрина необязательно в отсутствие антимускариновой терапии, при этом способ лечения необязательно представляет собой монотерапию.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 [0003] Обструктивное апноэ сна (англ. OSA) является распространенным заболеванием, вызываемым коллапсом глоточных дыхательных путей во время сна. OSA может иметь серьезные последствия для здоровья.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 [0004] Согласно одному из аспектов настоящего изобретения, предложен способ лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина (англ. NRI).

25 [0005] Варианты осуществления данного аспекта изобретения могут включать в себя один или более следующих необязательных признаков. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ проводят в отсутствие антимускариновой терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ не включает антимускариновую терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект не получает при этом антимускариновую терапию, т.е. ему
30 при этом не вводят антимускариновый агент. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI

представляет собой эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ представляет собой монотерапию ребоксетином или его фармацевтически приемлемой солью в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 1 мг до 8 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 2 мг до 6 мг.

Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ представляет собой монотерапию эдивоксетином или его фармацевтически приемлемой солью в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 5 мг до 50 мг.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 6 мг до 36 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин вводят в комбинации с оксибутинином, например, в дозе примерно от 1 до 20 мг оксибутина.

Оксибутинин может быть рацемическим оксибутинином или по существу энантиомерно чистым R-оксибутинином. Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин вводят в комбинации с тразодоном или его фармацевтически приемлемой солью, например, в дозе примерно от 12,5 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ представляет собой монотерапию виллоксазином или его фармацевтически приемлемой солью в качестве единственного активного фармацевтического ингредиента. Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 50 мг до 800 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин вводят в комбинации с оксибутинином, например, в дозе примерно от 1 до 20 мг оксибутина. Оксибутинин может быть

рацемическим оксibuтинином или по существу энантиомерно чистым R-оксibuтинином. Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин вводят в комбинации с тразодоном или его фармацевтически приемлемой солью, например, в дозе примерно от 12,5 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ сна, например, обструктивное апноэ сна (OSA). Согласно некоторым вариантам осуществления, состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой храп, например, простой храп. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект находится в состоянии неполного сознания. Согласно некоторым вариантам осуществления, состояние неполного сознания представляет собой сон. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.

[0006] Согласно другому аспекту изобретения, предложен ингибитор обратного захвата норэпинефрина для применения для лечения состояния, связанного с коллапсом глоточных дыхательных путей.

[0007] Согласно другому аспекту изобретения, предложено применение ингибитора обратного захвата норэпинефрина для лечения состояния, связанного с коллапсом глоточных дыхательных путей.

[0008] Согласно другому аспекту изобретения, предложено применение ингибитора обратного захвата норэпинефрина для получения лекарственного средства для лечения состояния, связанного с коллапсом глоточных дыхательных путей.

[0009] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в контексте настоящего документа, имеют значение, обычно понимаемое специалистом средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в контексте настоящего документа для использования их в настоящем изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения в базе данных и другие ссылки, упоминаемые в контексте настоящего документа, включены в него посредством

ссылки во всей своей полноте. В случае возникновения противоречий преимущественную силу будет иметь настоящее описание, включая определения.

5 [0010] Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] Следующие графические материалы приведены в качестве примера и не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения.

10 [0012] Фиг. 1 представляет собой графическую иллюстрацию обструктивного апноэ. Верхняя полоса изображает электроэнцефалограмму (ЭЭГ, англ. EEG) сна. Следующая полоса представляет собой поток воздуха. Три следующие полосы показывают дыхательное усилие посредством движений грудной клетки и брюшной полости и изменений внутрипищеводного давления, все из которых отображают дыхательное усилие при окклюзии верхних дыхательных путей. Последняя полоса
15 показывает насыщение оксигемоглобином.

[0013] Фиг. 2A и 2B представляют собой индивидуальные и групповые данные, демонстрирующие влияние плацебо и ребоксетина на AHI (англ. apnea-hypopnea index – индекс апноэ–гипопноэ) (4% – уточнение для гипопноэ) у 16
20 пациентов с предыдущим диагнозом OSA. Групповые данные показывают медианы и межквартильный размах. Плацебо и ребоксетин вводили с интервалом примерно в 1 неделю в случайном порядке в течение 1 ночи в ходе двойного слепого перекрестного исследования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 [0014] У человека область глоточных дыхательных путей не имеет поддержки костной или хрящевой тканью и удерживается в открытом состоянии за счет мышц. При расслаблении этих мышц во время сна глотка может схлопываться, что приводит к прекращению поступления потока воздуха. Как показано на Фиг. 1, дыхательное усилие при этом сохраняется и возрастает, стремясь преодолеть обструкцию, о чем свидетельствует увеличение изменения внутрипищеводного
30 давления. Движения грудной клетки и брюшной полости происходят в противоположном направлении в результате сокращения диафрагмы, противодействующего окклюзии дыхательных путей, что заставляет брюшную стенку растягиваться, а грудную стенку прогибаться внутрь.

[0015] Возрастание усилий для дыхания приводит к пробуждению ото сна, визуализируемому на ЭЭГ (Фиг. 1), и как результат – к открытию дыхательных путей и возобновлению нормального дыхания. Отсутствие воздушного потока во время апноэ также вызывает гипоксию, о чем свидетельствует падение насыщения оксигемоглобином (Фиг. 1). Тяжесть обычно измеряют с помощью индекса апноэ–гипопноэ (англ. AHI), представляющего собой совокупное среднее количество апноэ (остановок дыхания по меньшей мере на 10 секунд) и гипопноэ (снижений потока воздуха и насыщения кислородом), возникающих за час сна (Ruehland et al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index (Новые критерии AASM (англ. American Academy of Sleep Medicine – Американская академия медицины сна) для оценки гипопноэ: Влияние на индекс апноэ–гипопноэ). SLEEP 2009;32(2):150-157).

[0016] Фиг. 1 представляет собой графическую иллюстрацию обструктивного апноэ. Верхняя полоса изображает электроэнцефалограмму (ЭЭГ) сна. Следующая полоса представляет собой поток воздуха. Три следующие полосы показывают дыхательное усилие посредством движений грудной клетки и брюшной полости и изменений внутрипищеводного давления, все из которых отображают дыхательное усилие при окклюзии верхних дыхательных путей. Последняя полоса показывает насыщение оксигемоглобином.

[0017] При использовании точного определения OSA (индекс AHI превышает 15 событий в час или индекс AHI превышает 5 событий в час с дневной сонливостью) расчетная распространенность составляет примерно 15% у мужчин и 5% у женщин. По оценкам, в США у 30 миллионов человек имеется OSA, из них примерно 6 миллионам был поставлен диагноз. Рост распространенности OSA в США, по-видимому, обусловлен старением и растущими показателями ожирения. OSA связано с основными сопутствующими заболеваниями и экономическими последствиями, включая: гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дорожно-транспортные происшествия, несчастные случаи на производстве и утомляемость, снижение производительности труда (Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006).

[0018] В настоящее время наиболее распространенным методом лечения является постоянное положительное давление в дыхательных путях (англ. CPAP). CPAP эффективно практически у всех пациентов, поэтому примерно 85% пациентов с диагнозом OSA назначают CPAP, однако соблюдение режима лечения при таком лечении является неудовлетворительным. Пациенты считают CPAP

дискомфортным и часто непереносимым; по меньшей мере 30% (до 80%) пациентов регулярно не соблюдают режима лечения и, следовательно, не получают лечения (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). Другие методы лечения, применяемые с разной степенью успешности, включают использование оральных
5 лечебных приспособлений (10%) и хирургическое вмешательство (5%), но ни один из этих методов, вероятно, не будет эффективным для населения в целом.

[0019] Поиск лекарственных средств для активации глоточных мышц у спящего человека озадачил; агенты, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и седативные средства, будучи
10 протестированными на людях, показали свою неэффективность для снижения тяжести OSA. См., например, работы 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. p. 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert et al., Clin Sci (Lond). 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., Sleep. 2017
15 Feb 1;40(2).

[0020] В недавнем исследовании было показано, что комбинация атомоксетина и оксибутина, называемая “ато-окси”, вводимая перед сном, уменьшает OSA у пациентов с широким диапазоном тяжести. Комбинация ато-окси, которую вводили в течение одной ночи, уменьшала количество обструктивных
20 явлений, улучшала ночную кислородную десатурацию и увеличивала активность подбородочно-язычной мышцы в группе неселективного выбора пациентов с OSA. Данные, полученные в ходе исследования обоснованности концепции, показали возможность улучшения или устранения OSA с помощью лекарственных средств со специфическими нейромедиаторными профилями, вводимых системно. См. Taranto-
25 Montemurro, L. et al., The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial (Комбинация атомоксетина и оксибутина значительно снижает тяжесть обструктивного апноэ сна. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование). Am J Respir Crit Care Med 2019 May
30 15;199(10):1267-1276.

[0021] Сохраняется потребность в новых способах лечения состояний, связанных с коллапсом глоточных дыхательных путей, таких как апноэ сна.

[0022] Способы лечения

[0023] Способы, описанные в контексте настоящего документа, включают способы лечения расстройств, связанных с коллапсом мышц глоточных дыхательных путей во время сна. Согласно некоторым вариантам осуществления, расстройство представляет собой апноэ сна (например, обструктивное апноэ сна (OSA)) или храп (например, простой храп). Как правило, способы включают в себя введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина субъекту, который нуждается в таком лечении или относительно которого было установлено, что он нуждается в таком лечении. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0024] При использовании в данном контексте “лечить” означает ослаблять по меньшей мере один из симптомов расстройства, связанного с коллапсом глоточных дыхательных путей. Коллапс глоточных дыхательных путей во время сна часто приводит к храпу и/или остановке дыхания (апноэ или гипопноэ), пробуждению ото сна и уменьшению содержания кислорода в крови (гипоксемии); следовательно, лечение может привести к ослаблению храпа, уменьшению апноэ/гипопноэ, уменьшению фрагментации сна и снижению гипоксемии. Введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в контексте настоящего документа, для лечения субъекта с OSA может привести к снижению индекса АНІ. Оценку заболевания и симптомов OSA можно осуществлять, например, с помощью полисомнографии (англ. PSG).

[0025] Как правило, “эффективное количество” соединения относится к количеству, достаточному для получения требуемой биологической реакции, например, для лечения состояния, связанного с коллапсом глоточных дыхательных путей, например, для лечения апноэ сна или храпа. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемый биологический конечный результат, фармакокинетические свойства соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, а также возраст, масса тела, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение.

[0026] Эффективное количество можно вводить за один или более приемов, применений или доз. Композиции можно вводить от одного или более раз в сутки до одного или более раз в неделю; включая один раз в два дня. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиции можно вводить ежесуточно.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, композиции можно вводить ежесуточно перед сном, например, непосредственно перед сном или за от 15 до 60 минут до сна. Специалисту в данной области техники будет понятно, что на дозировку и время, необходимые для эффективного лечения субъекта, могут влиять некоторые факторы, включая, но не ограничиваясь перечнем, тяжесть заболевания
10 или расстройства, предшествующее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие имеющиеся заболевания. Кроме того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством терапевтически активных соединений, описанных в контексте настоящего документа, может включать однократное лечение или курс лечения.

15 [0027] При использовании в контексте настоящего документа и если не указано иное, “терапевтически эффективное количество” соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения лечебного действия при лечении заболевания, расстройства или состояния либо для замедления или сведения к минимуму одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством
20 или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, обеспечивающее лечебное действие при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин “терапевтически эффективное количество” может включать в себя количество, улучшающее общую терапию, уменьшающее или позволяющее избежать появления симптомов или
25 причин заболевания или состояния, либо повышающее терапевтическую эффективность другого лекарственного средства.

[0028] При использовании в контексте настоящего документа термин “монотерапия” относится к применению агента в отдельности (в контексте настоящего документа также упоминается как “в виде монопрепарата”), например,
30 без использования другого активного ингредиента для лечения того же показания, например, апноэ сна или храпа. Например, в данном контексте термин монотерапия включает применение ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в отдельности или в виде монопрепарата для лечения апноэ сна или храпа.

[0029] При использовании в контексте настоящего документа термин
35 “антимускариновая терапия” относится к введению антимускаринового агента.

Антимускариновые агенты включают, не ограничиваясь перечнем, атропин, пропантелин, бетанехол, солифенацин, дарифенацин, толтеродин, фезотеродин, троспий, оксибутинин, анизотропин, бензтропин, бипериден, клидиний, цикримин, дицикломин, дифеманил, дифенидол, этопропазин, гликопирролат, гексоциклий, изопропамид, мепензолат, метиксен, метскополамин, оксифенциклимин, оксифеноний, проциклидин, скополамин, тридигексэтил и тригексифенидил. Субъекты, получающие лечение согласно настоящему изобретению в отсутствие антимускариновой терапии, не получают антимускаринового агента.

[0030] При использовании в контексте настоящего документа термины “субъект” и “пациент” используются взаимозаменяемо. Термины “субъект” и “пациент” относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепелка или индейка, или млекопитающему), в частности, к "млекопитающему", включая неprimатов (например, корову, свинью, лошадь, овцу, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и, в частности, к человеку. Согласно одному из вариантов осуществления, субъектом является животное, отличное от человека, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). Согласно предпочтительному варианту осуществления, субъектом является человек.

[0031] При использовании в контексте настоящего документа “фармацевтически приемлемый” означает одобренный или подлежащий одобрению органом государственного регулирования федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, отличных от США, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей.

[0032] “Фармацевтически приемлемые соли” включают “фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты” и “фармацевтически приемлемые соли присоединения основания”. “Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты” относятся к солям, сохраняющим биологическую эффективность свободных оснований и не являющимся биологически или иным образом нежелательными, образованным с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота,

пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота, салициловая кислота и т.п.

[0033] “Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания” включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

10 Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают, не ограничиваясь перечнем, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин,

15 этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин,

20 дициклогексиламин, холин и кофеин (см., например, работу Berge, SM. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, которая включена в настоящий документ посредством ссылки).

[0034] При использовании в контексте настоящего документа термин “единичная дозированная лекарственная форма” определен как относящийся к

25 форме, в которой соединение вводят субъекту. В частности, единичная дозированная лекарственная форма может представлять собой, например, пилюлю, капсулу или таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления, единичная дозированная лекарственная форма представляет собой капсулу.

[0035] При использовании в контексте настоящего документа “твердая дозированная лекарственная форма” означает фармацевтическую дозу (дозы) в твердой форме, например, например в форме таблеток, капсул, гранул, порошков, саше, восстанавливаемых порошков, сухих порошковых ингаляторов и жевательных

30 таблеток.

[0036] Отдельные стереохимические изомеры, а также энантимеры, диастереомеры, конформационные цис-/транс-изомеры и вращательные изомеры и

35

их рацемические и нерацемические смеси соединений, раскрытых в контексте настоящего документа, входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, раскрытых в контексте настоящего документа, входят в объем настоящего изобретения.

5 [0037] Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI). Согласно некоторым вариантам осуществления, NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, 4-гидроксиатомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, 10 талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (англ. NNRI). Согласно некоторым вариантам осуществления, NNRI выбран из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, 15 десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксепина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и фенлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам 20 осуществления, NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой 4-гидроксиатомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам 25 осуществления, NRI представляет собой эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, NRI представляет собой виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0038] Ребоксетин представляет собой непатентованное наименование 30 вещества фармацевтического назначения с химическим названием 2-((2-этоксифенокси)(фенил)метил)морфолин или 2-[α -(2-этоксифенокси)бензил]морфолин и его фармацевтически приемлемых солей. Согласно различным вариантам осуществления, ребоксетин может представлять собой рацемическую смесь R,R- и S,S-энантиомеров или отдельный энантиомер, 35 например, S,S-энантиомер. Согласно некоторым вариантам осуществления,

ребоксетин может быть гидрохлоридом ребоксетина. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин может быть мезилатом ребоксетина.

[0039] Эдивоксетин представляет собой непатентованное наименование вещества фармацевтического назначения с химическим названием (1R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-[(2S)-морфолин-2-ил]-1-(оксан-4-ил)этанол и его фармацевтически приемлемых солей.

[0040] Вилоксазин представляет собой непатентованное наименование вещества фармацевтического назначения с химическим названием 2-[(2-этоксифеноксид)метил]морфолин и его фармацевтически приемлемых солей.

[0041] Оксипутирин представляет собой непатентованное наименование вещества фармацевтического назначения с химическим названием 4-диэтиламино-2-бутинилфенилциклогексилгликолят или 4-(диэтиламино)бут-2-инил-2-циклогексил-2-гидрокси-2-фенилацетат и его фармацевтически приемлемых солей. Согласно различным вариантам осуществления, оксипутирин может представлять собой рацемическую смесь R- и S- энантиомеров или отдельный энантиомер, например, R-энантиомер. Согласно различным вариантам осуществления, оксипутирин может быть хлоридом оксипутирина или хлоридом (R)-оксипутирина.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы включают в себя введение дозы примерно от 0,2 мг до 12 мг ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 1 мг до 8 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 0,5 мг до 6 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 2 мг до 6 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 4 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 6 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 2 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза ребоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 3 мг.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. При использовании в контексте настоящего документа (S,S)-ребоксетин относится к стереоизомеру (S,S)-ребоксетину, по
5 существу не содержащему других изомеров ребоксетина.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно перед сном, например, непосредственно перед сном или за от 15
10 до 60 минут до сна.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отсутствие антимускариновой терапии.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или
15 его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде монотерапии.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с одним или более дополнительными активными агентами, такими как активные агенты, не являющиеся антимускариновыми агентами.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы
20 включают в себя введение дозы примерно от 5 до 50 мг эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 6 мг до 36 мг. Согласно некоторым вариантам
25 осуществления, доза эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 6 мг до 20 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 20 мг до 36 мг. Согласно некоторым вариантам
30 осуществления, доза эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 10 мг до 25 мг.

[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую

соль вводят ежедневно перед сном, например, непосредственно перед сном или за от 15 до 60 минут до сна.

5 [0050] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отсутствие антимускариновой терапии.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде монотерапии.

10 [0052] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с одним или более дополнительными активными агентами.

[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с оксипутином или его фармацевтически приемлемой солью (например, рацемическим оксипутином или R-оксипутином).

15 [0054] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с гипнотическим средством, выбранным из группы, состоящей из тразодона, золпидема, эсзопиклона, бензодиазепинов, габапентина, тиагабина и оксипутирата натрия или их фармацевтически приемлемой соли.

20 [0055] Согласно некоторым вариантам осуществления, эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с тразодоном или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 12,5 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам
25 осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 12,5 до 50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 50 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 25 до 100 мг.

30 [0056] Согласно некоторым вариантам осуществления, способы включают в себя введение дозы примерно от 50 до 800 мг виллоксазина или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза виллоксазина или его фармацевтически приемлемой соли

составляет примерно от 50 мг до 300 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза виллоксазина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 300 мг до 800 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза виллоксазина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно от 100 мг до 500 мг.

[0057] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно перед сном, например, непосредственно перед сном или за от 15 до 60 минут до сна.

[0058] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отсутствие антимускариновой терапии.

[0059] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде монотерапии.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с одним или более дополнительными активными агентами.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с оксибутинином (например, рацемическим оксибутинином или R-оксибутинином).

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с гипнотическим средством, выбранным из группы, состоящей из тразодона, золпидема, эсзопиклона, бензодиазепинов, габапентина, тиагабина и оксибутирата натрия или их фармацевтически приемлемой соли.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления, виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде комбинированной терапии с тразодоном или его фармацевтически приемлемой солью. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 12,5 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 12,5 до 50 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления,

тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 50 до 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, тразодон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 25 до 100 мг.

[0064] Фармацевтические композиции

5 [0065] В контексте настоящего документа также предложены фармацевтические композиции, содержащие ребоксетин, эдивоксетин или виллоксазин либо их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента.

[0066] Фармацевтические композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. При использовании в контексте настоящего документа выражение “фармацевтически приемлемый носитель” включает солевой раствор, растворители, дисперсионные среды, разбавители, наполнители, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., совместимые с фармацевтическим применением.

[0067] Активные фармацевтические ингредиенты (англ. API) для использования в настоящем изобретении могут иметь форму фармацевтически приемлемых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин представляет собой гидрохлорид ребоксетина. Согласно некоторым вариантам осуществления, ребоксетин представляет собой мезилат ребоксетина.

[0068] API для использования в настоящем изобретении могут быть изготовлены с возможностью немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, такого как отсроченное высвобождение или пролонгированное высвобождение. Например, виллоксазин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть изготовлены с возможностью немедленного высвобождения (т.е. в виде фармацевтической композиции с немедленным высвобождением) или с возможностью пролонгированного высвобождения (в виде фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением). Виллоксазин доступен в США в виде капсулы с пролонгированным высвобождением.

[0069] Для комбинированной терапии, описанной в контексте настоящего документа, API могут быть изготовлены по отдельности или вместе. Согласно некоторым вариантам осуществления, API изготовлены вместе, например, в виде

комбинированного препарата с фиксированными дозами. Согласно некоторым вариантам осуществления, активные фармацевтические агенты (API) изготовлены по отдельности, например, с возможностью одновременного введения.

5 [0070] В контексте настоящего документа предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, а также необязательно дополнительно содержащие оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.

10 [0071] В контексте настоящего документа предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, а также необязательно дополнительно содержащие тразодон или его фармацевтически приемлемую соль.

15 [0072] В контексте настоящего документа предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль, а также необязательно дополнительно содержащие оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль.

20 [0073] В контексте настоящего документа предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль, а также необязательно дополнительно содержащие тразодон или его фармацевтически приемлемую соль.

25 [0074] Согласно некоторым вариантам осуществления, дозы эдивоксетина, виллоксазина, оксибутинина (например, рацемического оксибутинина или R-оксибутинина) или тразодона или их фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции могут соответствовать дозе, описанной в контексте настоящего документа, например, для лечения апноэ сна или храпа.

30 [0075] Фармацевтические композиции обычно готовят таким образом, чтобы они были совместимы с их предполагаемым способом введения. Примеры способов введения включают системное пероральное или чрескожное введение.

[0076] Способы составления подходящих фармацевтических композиций известны в данной области техники, см., например, Remington: The Science and

Practice of Pharmacy (Наука и практика фармации), 21st ed., 2005; и книги серии “Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Лекарственные средства и фармацевтические науки: серия учебников и монографий)” (Dekker, NY). Например, композиции для перорального применения
5 обычно включают инертный разбавитель либо пригодный в пищу носитель. Для перорального терапевтического введения активное соединение (соединения) может быть объединено со вспомогательными веществами и использовано в форме пилюль, таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Композиции для перорального применения также могут быть изготовлены с использованием
10 текучего носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция по настоящему изобретению может представлять собой единичную дозированную лекарственную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиция по настоящему изобретению может представлять собой твердую дозированную лекарственную форму, например, таблетку или капсулу.

15 [0077] Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъюванты могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал
20 или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусо-ароматическую добавку, такую как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый
25 ароматизатор.

[0078] Системное введение соединений, таких как описаны в контексте настоящего документа, также можно осуществлять чрескожным способом, например, с помощью пластыря, геля или лосьона для нанесения на кожу. В составе композиции для чрескожного введения могут быть использованы вещества,
30 обеспечивающие проникновение, подходящие для проникновения через эпидермальный барьер. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, известны в данной области техники. Например, в случае чрескожного введения активные соединения могут быть изготовлены в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как хорошо известно в данной области техники. Гель и/или лосьон могут
35 быть обеспечены в виде отдельных саше или с помощью дозатора отмеренных доз,

используемого ежедневно; см., например, работу Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90.

[0079] Согласно одному из вариантов осуществления, терапевтически активные соединения изготавливают вместе с носителями, которые будут защищать терапевтически активные соединения от быстрого выведения из организма, такими как составы с контролируемым высвобождением, включая импланты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Такие композиции могут быть получены стандартными способами или приобретены, например, у компаний Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также могут быть использованы липосомальные суспензии. Они могут быть получены известными способами, например, как описано в патентном документе США No. 4522811.

[0080] Фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по их введению или применению способом, описанным в контексте настоящего документа.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0081] Изобретение дополнительно описано с помощью следующих примеров, которые не ограничивают объема изобретения, определенного в Формуле изобретения.

[0082] Пример 1

Перекрестное исследование ребоксетина

[0083] Было проведено перекрестное исследование по лечению OSA ребоксетином. Исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное многоцентровое исследование. В ночь приема ребоксетина участники получали 4 мг мезилата ребоксетина. В ночь приема плацебо участники получали соответствующее плацебо. Ночи приема ребоксетина и плацебо были разделены интервалом в по меньшей мере одну неделю в случайном порядке. Участники получали ребоксетин или плацебо во время посещения для проведения краткосрочного, в течение одной ночи, лабораторного исследования сна. Участникам были сделаны 2 ночных

полисомнограммы (англ. PSG). Препарат вводили перорально непосредственно перед сном.

5 [0084] Первичным конечным результатом исследования была оценка тяжести OSA, определяемая с помощью индекса апноэ/гипопноэ (АHI), представляющего собой количество обструкций верхних дыхательных путей за час сна. Вторичными конечными результатами были параметры сна и показатели фенотипирования по PSG, эффективность сна, сонливость на следующий день (опросник по Каролинской шкале сонливости) и концентрация внимания на следующий день (тест на автомобильном тренажере).

10 [0085] Фиг. 2A и 2B представляют собой индивидуальные и групповые данные, показывающие влияние плацебо и ребоксетина на индекс АHI (4% – уточнение для гипопноэ) у 16 участников перекрестного исследования с предыдущим диагнозом OSA. Групповые данные показывают медианы и межквартильный размах.

15 [0086] **Пример 2**

Перекрестное исследование эдивоксетина

[0087] Проводили перекрестное исследование по лечению OSA эдивоксетином. Исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное многоцентровое
20 исследование. В ночь приема эдивоксетина участники получали эдивоксетин. В ночь приема плацебо участники получали соответствующее плацебо. Ночи приема эдивоксетина и плацебо были разделены интервалом в по меньшей мере одну неделю в случайном порядке. Участники получали эдивоксетин или плацебо во время посещения для проведения краткосрочного, в течение одной ночи,
25 лабораторного исследования сна. Участникам были сделаны 2 ночных полисомнограммы (PSG). Препарат вводили перорально непосредственно перед сном.

[0088] Первичным конечным результатом исследования была оценка тяжести OSA, определяемая с помощью индекса апноэ/гипопноэ (АHI),
30 представляющего собой количество обструкций верхних дыхательных путей за час сна. Вторичными конечными результатами были параметры сна и показатели фенотипирования по PSG, эффективность сна, сонливость на следующий день

(опросник по Каролинской шкале сонливости) и концентрация внимания на следующий день (тест на автомобильном тренажере).

[0089] **Пример 3**

Перекрестное исследование вилоксазина

5 [0090] Проводили перекрестное исследование по лечению OSA
вилоксазином. Исследование представляло собой двойное слепое
рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное многоцентровое
исследование. В ночь приема вилоксазина участники получали вилоксазин. В ночь
приема плацебо участники получали соответствующее плацебо. Ночи приема
10 вилоксазина и плацебо были разделены интервалом в по меньшей мере одну
неделю в случайном порядке. Участники получали вилоксазин или плацебо во
время посещения для проведения краткосрочного, в течение одной ночи,
лабораторного исследования сна. Участникам были сделаны 2 ночных
полисомнограммы (PSG). Препарат вводили перорально непосредственно перед
15 сном.

[0091] Первичным конечным результатом исследования была оценка
тяжести OSA, определяемая с помощью индекса апноэ/гипопноэ (АHI),
представляющего собой количество обструкций верхних дыхательных путей за час
сна. Вторичными конечными результатами были параметры сна и показатели
20 фенотипирования по PSG, эффективность сна, сонливость на следующий день
(опросник по Каролинской шкале сонливости) и концентрация внимания на
следующий день (тест на автомобильном тренажере).

Другие варианты осуществления

25 [0092] Следует понимать, что хотя настоящее изобретение представлено
вместе с его подробным описанием, изложенное выше описание предназначено для
иллюстрации, а не для ограничения объема настоящего изобретения,
определяемого объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты,
преимущества и модификации находятся в пределах объема приведенной далее
формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) в отсутствие антимускариновой терапии.
2. Способ по п. 1, где NRI вводят в виде монотерапии.
3. Способ по п. 1 или 2, где NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.
4. Способ по п. 3, где ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 1 мг до 8 мг.
5. Способ по п. 4, где ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 2 мг до 6 мг.
6. Способ по п. 1 или 2, где NRI представляет собой эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.
7. Способ по п. 6, где эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 6 мг до 36 мг.
8. Способ по п. 1 или 2, где NRI представляет собой виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль.
9. Способ по п. 8, где виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе примерно от 50 мг до 800 мг.
10. Способ по п. 1, где NRI представляет собой эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанный способ дополнительно включает введение субъекту тразодона или его фармацевтически приемлемой соли.
11. Способ по п. 1, где NRI представляет собой виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом указанный способ дополнительно включает введение субъекту тразодона или его фармацевтически приемлемой соли.
12. Способ по любому из п.п. 1 – 11, где NRI вводят ежедневно.
13. Способ по любому из п.п. 1 – 12, где NRI вводят в форме для перорального введения.
14. Способ по п. 13, где форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.
15. Способ по любому из п.п. 1 – 5, где NRI представляет собой (S,S)-ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по любому из п.п. 1 – 15, где состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой апноэ сна.

17. Способ по п. 16, где состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой обструктивное апноэ сна (OSA).

18. Способ по любому из п.п. 1 – 15, где состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой храп.

19. Способ по п. 18, где состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, представляет собой простой храп.

20. Способ по любому из п.п. 1 – 19, где субъект находится в состоянии неполного сознания.

21. Способ по п. 20, где состояние неполного сознания представляет собой сон.

22. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина для применения для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, в отсутствие антимускариновой терапии и необязательно в виде монотерапии.

23. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина для применения для лечения апноэ сна в отсутствие антимускариновой терапии и необязательно в виде монотерапии.

24. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина для применения для лечения храпа в отсутствие антимускариновой терапии и необязательно в виде монотерапии.

25. Способ лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) эдивоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с коллапсом глоточных дыхательных путей, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) виллоксазина или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по п. 25 или 26, где оксибутинин представляет собой рацемический оксибутинин или R-оксибутинин.

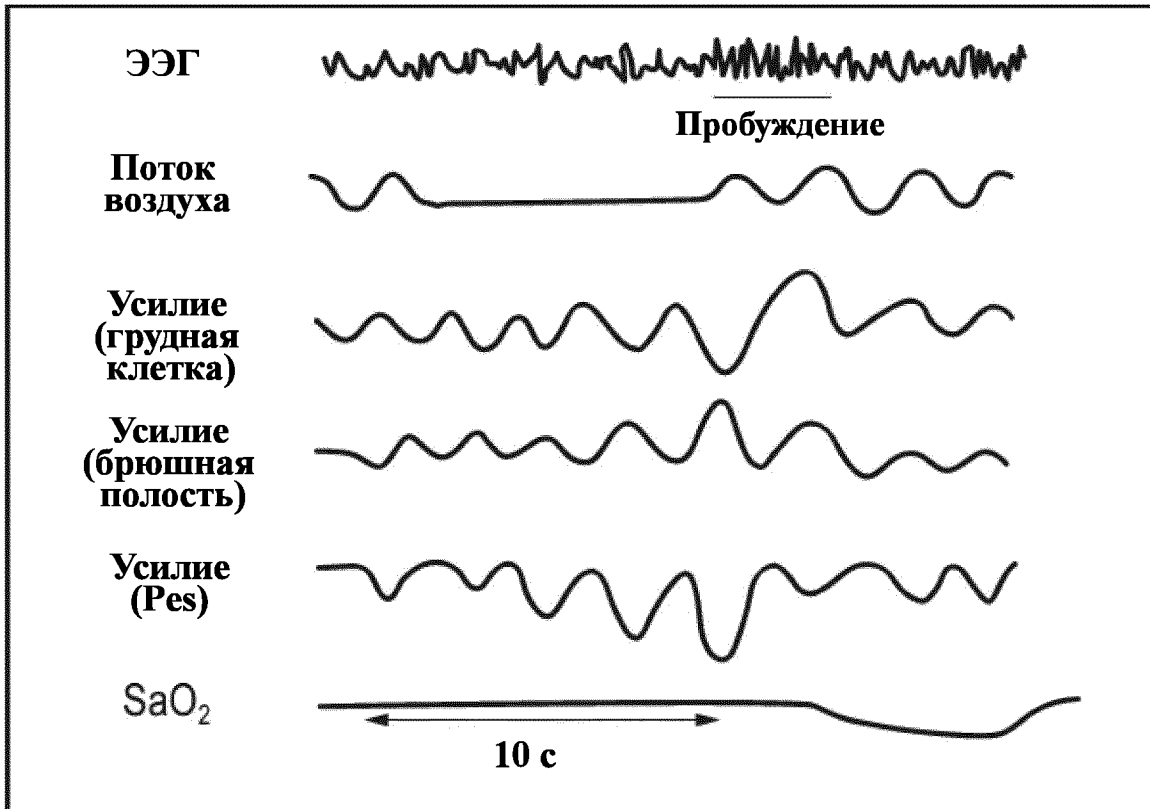
28. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) эдивоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) тразодон или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

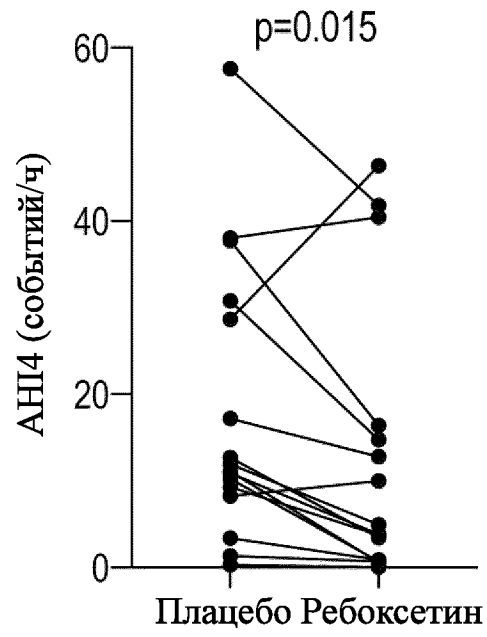
30. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) виллоксазин или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) тразодон или его фармацевтически приемлемую соль и (iii) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

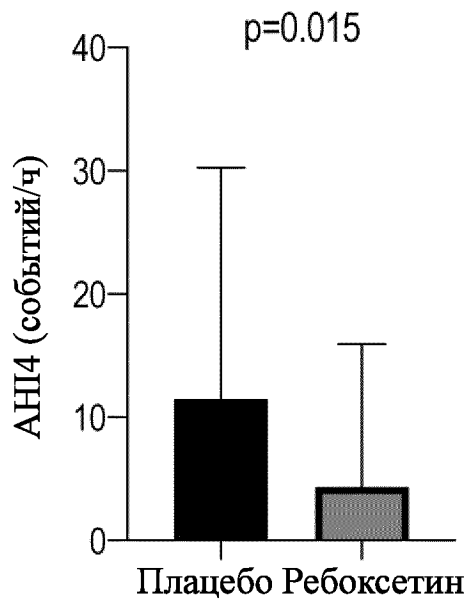
32. Фармацевтическая композиция по п. 28 или 30, где оксибутинин представляет собой рацемический оксибутинин или R-оксибутинин.



ФИГ. 1



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В