

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491211 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.26

(22) Дата подачи заявки
2022.11.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИЕЙ

(31) 63/278,324; 63/305,305

(32) 2021.11.11; 2022.02.01

(33) US

(86) PCT/US2022/049483

(87) WO 2023/086433 2023.05.19

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

(72) Изобретатель:
Таранто-Монтемурро Луиджи, Уайт
Дэвид П., Фаркас Рональд, Миллер
Лоуренс Дж. (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) В данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитор карбоангидразы (CAI), и способы лечения состояний, ассоциированных с центральной гиповентиляцией.

A1

202491211

202491211

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИЕЙ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

5 [0001] Настоящая заявка заявляет приоритет и преимущества по предварительной заявке США №№ 63/278324, поданной 11 ноября 2021 года, и 63/305305, поданной 1 февраля 2022 года, чьи полные содержания включены в данный документ посредством ссылки.

10 Область изобретения

[0002] Согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI – от англ. norepinephrine reuptake inhibitor) и (ii) ингибитор карбоангидразы, и способы лечения состояний, ассоциированных с центральной гиповентиляцией.

15

Предшествующий уровень техники

[0003] Синдром ожирения-гиповентиляции (OHS - от англ. obesity hypoventilation syndrome) представляет собой состояние, ассоциированное с ожирением, при котором пациенты не могут дышать достаточно быстро или глубоко, что приводит к низким уровням кислорода и высоким уровням CO₂ в крови. Нелеченый OHS ассоциирован со значительным осложнением.

20

Краткое изложение сущности изобретения

[0004] Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, причем данный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора карбоангидразы (CAI – от англ. carbonic anhydrase inhibitor).

30

[0005] Воплощения данного аспекта изобретения могут включать один или более из следующих возможных признаков. В некоторых воплощениях NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI – от англ. norepinephrine selective reuptake inhibitor). В некоторых воплощениях NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически

35

приемлемой соли. В некоторых воплощениях NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI- от англ. norepinephrine non-selective reuptake inhibitor), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазindoла, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксепина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях CAI выбран из группы, состоящей из ацетазоламида, дихлорфенамида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, зонизамида, этоксзоламида, топирамата, сультиама и их любой комбинации, включая их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых воплощениях CAI представляет собой ацетазоламид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от примерно 20 до примерно 200 мг. В некоторых воплощениях NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от примерно 25 до примерно 100 мг. В некоторых воплощениях CAI, такой как ацетазоламид, вводят в дозе от примерно 150 мг до примерно 750 мг. В некоторых воплощениях ингибитор карбоангидразы, такой как ацетазоламид, вводят в дозе примерно 500 мг. В некоторых воплощениях ингибитор карбоангидразы, такой как ацетазоламид, вводят в дозе примерно 250 мг. В некоторых воплощениях дозировка представляет собой суточную дозу, то есть вводимую один раз в сутки. В некоторых воплощениях доза представляет собой дозу, вводимую два раза в сутки, то есть вводимую за два введения за сутки (например, один раз утром и один раз перед сном). В некоторых воплощениях NRI и CAI вводят в виде отдельных композиций. В некоторых воплощениях NRI и CAI вводят в одной композиции. В некоторых воплощениях отдельные композиции или одна композиция представляют собой форму для перорального введения. В некоторых воплощениях форма для перорального введения представляет собой сироп, пиллюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь. В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH – от англ. obesity-related sleep hypoventilation).

В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS). В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

[0006] Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитор карбоангидразы (CAI), и (iii) фармацевтически приемлемый носитель.

[0007] Воплощения данного аспекта изобретения могут включать один или более из следующих возможных признаков. В некоторых воплощениях NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI). В некоторых воплощениях NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39, 332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях 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, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях NRI представляет собой ребоксетин или его фармфармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях NRI представляет собой атомоксетин или его фармфармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях CAI выбран из группы, состоящей из ацетазоламида, дихлорфенамида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, зонизамида, этоксзоламида, топирамата, сультиама и их любой комбинации, включая их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых воплощениях CAI представляет собой ацетазоламид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, находится в количестве от примерно 20 до примерно 200 мг. В некоторых воплощениях NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, находится в количестве от примерно 25 до примерно 100 мг. В некоторых воплощениях CAI, такой как ацетазоламид, находится в количестве от примерно 150

5 мг до примерно 750 мг. В некоторых воплощениях ингибитор карбоангидразы, такой как ацетазоламид, находится в количестве примерно 500 мг. В некоторых воплощениях ингибитор карбоангидразы, такой как ацетазоламид, находится в количестве примерно 250 мг. В некоторых воплощениях NRI и CAI изготовлены в виде отдельных композиций. В некоторых воплощениях NRI и CAI изготовлены в одной композиции. В некоторых воплощениях отдельные композиции или одна композиция представляют собой форму для перорального введения. В некоторых воплощениях форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией. В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH). В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром одирения-гиповентиляции (OHS). В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH). В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят ежедневно. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки.

[0008] В данном документе также предложен ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и ингибитор карбоангидразы (CAI) для применения в лечении в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией.

25 [0009] Кроме того, в данном документе предложена терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора карбоангидразы (CAI), для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией.

30 [0010] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается обычным специалистом в области, к которой принадлежит данное изобретение. Материалы и методы описаны в данной документе для применения в настоящем изобретении; можно также использовать другие подходящие материалы и методы, известные в данной области. Материалы, методы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для того, чтобы являться ограничивающими. Все публикации, патентные заявки, патенты,

35

последовательности, значения в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки в своей полноте. В случае конфликта, настоящее описание изобретения, включая определения, будет осуществлять контроль.

- 5 [0011] Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны, исходя из следующего подробного описания и исходя из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

10 [0012] Субъекты с ожирением имеют повышенную потребность в вентиляции и повышенный уровень дыхательной активности, помимо легкой слабости дыхательных мышц и уменьшенной податливости дыхательной системы. У индивидов с ожирением обычно имеется повышенная активность дыхательного центра, по сравнению с пациентами с нормальной массой, для компенсации повышенной потребности в вентиляции. Несмотря на это, у 20% субъектов с ожирением (ИМТ (Индекс массы тела) больше 30 кг/м²), оцениваемых в медицинских учреждениях, занимающихся сном, OSA (от англ. obstructive sleep apnea – синдром обструктивного апноэ сна) ассоциирован с суточной гиперкапнией (PaCO₂ больше 45 мм рт.ст.), что определяет синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) (1).

20 [0013] По сравнению с изолированным OSA, OHS отличается повышенным осложнением и смертностью вследствие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, ассоциированных с системным воспалением, дисфункцией эндотелия и инсулинорезистентностью, и данный диагноз часто ставят только после острой дыхательной недостаточности (2). Однако, OHS остается главным образом недиагностируемым и нелеченым до тех пор, пока пациентам не требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии по причине острой декомпенсации (2,3).

30 [0014] Отсутствие восприимчивости дыхательных путей к изменениям газового состава и недостаточная способность компенсировать обструкцию верхних дыхательных путей является патофизиологическими осложнениями OHS. В то время как соотношение между расходом при дыхании, связанным с ожирением, и восприимчивостью дыхательных путей к изменению газового состава может сохраняться в течение дня, оно может нарушаться во время сна, определяя на ранней стадии изолированную ночную гиповентиляцию. Таким образом, гиповентиляция является наиболее и в большинстве случаев выраженной во время сна вследствие физиологических адаптаций, связанных со сном, что может также быть или не быть ассоциировано с апноэ во сне. В действительности, недавно

установлено, что изолированная гиповентиляция во сне (определяемая как чрескожное давление углекислого газа, P_{tcCO_2} больше 55 мм рт. ст. или больше 50 мм рт. ст., если P_{tcCO_2} повышается на более чем 10 мм рт. ст. за более чем 10 мин сна, по сравнению со значением для лежащего на спине в состоянии бодрствования) без гиперкапнии в состоянии бодрствования предшествует OHS, аналогично тому, что наблюдается при нейромышечных заболеваниях и заболеваниях грудной стенки (4). Данное состояние называется связанной с ожирением гиповентиляцией во время сна (ORSH), и его в настоящее время считают ранней стадией гиповентиляции у пациентов с ожирением (5,6). Недавние данные показали, что у примерно 20% пациентов с ожирением III степени присутствует ORSH (7,8), что, таким образом, подтверждает огромное недооценивание данного заболевания.

[0015] Единственным доступным терапевтическим вариантом в отношении OHS является, на сегодняшний день, лечение первопричинного патофизиологического состояния, такого как обструкция верхних дыхательных путей, посредством положительного давления воздуха (PAP – от англ. positive air pressure). Однако, приверженность лечению часто является очень сложной с низкой переносимостью и последующим уменьшенным соблюдением PAP, что приводит к недостаточному лечению OHS.

[0016] Ацетазоламид представляет собой диуретик, который ингибирует карбоангидразу, повышает выделение HCO_3 и вызывает обменный ацидоз, стимулируя, вследствие этого, вентиляцию. Решая проблему усиления дыхания, ацетазоламид действует как стимулятор вентиляции мягкого действия и стабилизирует дыхание, уменьшая, таким образом, поверхностное дыхание с последующей гипервентиляцией, что типично для пациентов с ORSH. Показано, что ацетазоламид улучшает альвеолярную вентиляцию у пациентов с OHS (9,10). Однако, ацетазоламид сам по себе не влияет на все патогенные факторы, способствующие гиповентиляции при ожирении.

[0017] На сегодняшний день не одобрен ни один из видов фармакологического лечения OHS или ORSH.

[0018] Способы лечения

[0019] Способы, описанные в данном документе, включают способы лечения состояний, ассоциированных с центральной гиповентиляцией. В некоторых воплощениях состояние представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

[0020] Обычно, способы включают введение эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора карбоангидразы субъекту, который нуждается в таком лечении, или который, как было определено, нуждается в таком лечении. В некоторых воплощениях способы

5 включают введение эффективного количества (i) атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) ацетазоламида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который нуждается в таком лечении или который, как было определено, нуждается в таком лечении.

[0021] В некоторых воплощениях способы дополнительно включают введение

10 терапевтически эффективного количества (iii) снотворного средства. В некоторых воплощениях способы включают введение эффективного количества (i) атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ацетазоламида или его фармацевтически приемлемой соли и (iii) тразодона или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который нуждается в таком лечении или который, как

15 определено, нуждается в таком лечении.

[0022] В некоторых воплощениях способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества (iii) антимускаринового средства. В некоторых воплощениях способы включают введение эффективного количества (i) атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ацетазоламида или

20 его фармацевтически приемлемой соли и (iii) оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который нуждается в таком лечении или который, как было определено, нуждается в таком лечении. В некоторых воплощениях способы включают введение эффективного количества (i) атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) ацетазоламида или

25 его фармацевтически приемлемой соли и (iii) (R)-оксибутина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который нуждается в таком лечении или который, как было определено, нуждается в таком лечении.

[0023] В данном контексте, «лечить» значит улучшать по меньшей мере один симптом расстройства, ассоциированного с центральной гиповентиляцией. В

30 некоторых воплощениях расстройство, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS). Часто, OHS приводит к сонливости, недостатку энергии, отдышке, головной боли и депрессии в дневное время. Ночью, OHS приводит к громкому и частому храпу во время сна и/или дыхательным паузам. У пациентов с OHS также может быть

35 правожелудочковая сердечная недостаточность с отеком нижних конечностей. Таким образом, лечение может приводить к уменьшению храпа, апноэ, дыхательных пауз,

сонливости, головной боли и других симптомов, ассоциированных с OHS.

[0024] В некоторых воплощениях расстройство, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH). ORSH может быть описана как состояние, при котором имеется изолированная гиповентиляция во время сна (определяемая как чрескожное давление углекислого газа, $PtcCO_2$ больше 55 мм рт. ст. или больше 50 мм рт. ст., если $PtcCO_2$ повышается на более чем 10 мм рт. ст. за более чем 10 мин сна, по сравнению со значением для лежащего на спине в состоянии бодрствования) без гиперкапнии в состоянии бодрствования, что предшествует OHS, аналогично тому, что наблюдается при нейромышечных заболеваниях и заболеваниях грудной стенки.

[0025] В общем, термин «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желательный биологический ответ, например, для лечения состояния, ассоциированного с центральной гиповентиляцией, например, для лечения синдрома ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанной с ожирением гиповентиляции во время сна (ORSH).

[0026] У пациентов с «синдромами гиповентиляции» обычно имеется гиперкарбия легкой степени или повышенные уровни бикарбоната в сыворотке при просыпании, которые иногда ухудшаются во время сна. Синдромы гиповентиляции включают и не ограничиваются синдромом ожирения-гиповентиляции (OHS).

[0027] «Гиповентиляция» определяется как повышенные уровни артериального диоксида углерода (pCO_2), например, повышенные на по меньшей мере 10 мм рт. ст. выше верхней границы нормы. Лечение синдромов гиповентиляции обычно нацелено на коррекцию или улучшение pCO_2 при бодрствовании.

[0028] Эффективное количество можно вводить за одно или более введений, применений или дозировок. Композиции можно вводить от одного или более раз в сутки до одного или более раз в неделю; включая один раз каждые двое суток. В некоторых воплощениях композиции вводят ежедневно. Специалисту в данной области будет понятно, что определенные факторы могут влиять на дозу и продолжительность, необходимую для лечения субъекта, включая, но, не ограничиваясь тяжестью заболевания или расстройства, предшествующим лечением, общим состоянием здоровья и/или возрастом субъекта и другими имеющимися заболеваниями. Кроме того, лечение субъекта с терапевтически эффективным количеством терапевтических соединений, описанных в данном документе, может включать однократное лечение или курс лечения.

[0029] В контексте данного документа и если особым образом не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы в лечении заболевания, расстройства или состояния или для того, чтобы отложить или минимизировать один или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими терапиями, которое обеспечивает терапевтическую пользу в лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или исключает симптомы или вызывает заболевание или состояние или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество охватывает количество, которое нормализует или улучшает уровни рСО₂ при бодрствовании.

[0030] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), в частности, «млекопитающему», включая млекопитающее, не являющееся приматом (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь), и примата (например, обезьяна, шимпанзе и человек), и, более конкретно, человеку. В одном воплощении субъект представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном воплощении субъект представляет собой человека.

[0031] В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый» означает утвержденный или заслуживающий одобрения органом регулирования федерального правительства или регионального правительства или соответствующим агентством в странах, отличных от США, или который перечислен в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и более конкретно у человека.

[0032] Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает «фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» и «фармацевтически приемлемые соли присоединения основания». Термин «фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» относится к тем солям, которые

сохраняют биологическую эффективность свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованы неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также 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, *p*-толуолсульфоновая кислота. салициловая кислота и т.п.

[0033] «Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания» включают соли, происходящие из неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, происходящие из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как смолы на основе изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиамина и т.п., но не ограничиваются ими. Иллюстративные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин (См., например, S. M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts,» J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки).

[0034] В контексте данного документа термин «стандартная лекарственная форма» определена для того, чтобы сослаться на форму, в которой соединение вводят субъекту. В частности, стандартная лекарственная форма может, например, представлять собой пилюлю, капсулу или таблетку. В некоторых воплощениях стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу.

[0035] В контексте данного документа «твердая лекарственная форма» означает фармацевтическую(ие) дозу(ы) в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, пакеты-саше, восстанавливаемые порошки, ингаляторы

сухого порошка и жевательные таблетки.

[0036] Для соединений, раскрытых в данном документе, отдельно взятые стереохимические изомеры, а также энантиомеры, диастереомеры, *цис-/транс-*конформационные изомеры и вращательные изомеры и их рацемические и
5 нерацемические смеси находятся в пределах объема изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, находятся в пределах объема изобретения.

[0037] Атомоксетин представляет собой непатентованное наименование фармацевтического вещества с химическим названием (-)-*N*-метил-3-фенил-3-(*о*-толилокси)-пропиламин и его фармацевтические соли. Атомоксетин представляет
10 собой *R*(-)-изомер, как определено посредством рентгеновской дифракции. В некоторых воплощениях атомоксетин может представлять собой атомоксетина гидрохлорид.

[0038] Ацетазоламид представляет собой непатентованное наименование фармацевтического вещества с химическим названием *N*-(5-сульфамоил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид и его фармацевтические соли. Ацетазоламид доступен в
15 виде непатентованного лекарственного средства, а также продается под торговыми названиями Diamox, Dacarb и другие.

[0039] В некоторых воплощениях способы включают введение дозы от
20 примерно 20 мг до примерно 200 мг атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (или дозы, эквивалентной другому NRI). В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 25 мг до примерно 100 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно
25 40 мг до примерно 80 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 20 мг до примерно 50 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 50 мг до примерно 100 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 25 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 40 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 50 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 80 мг. В некоторых
30 воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 100 мг. В некоторых воплощениях доза представляет собой
35

ежесуточную дозу, то есть ее вводят один раз в сутки. В некоторых воплощениях доза представляет собой дозу для введения два раза в сутки, то есть ее вводят за два отдельных введения в сутки, например, один раз утром и один раз перед сном. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суточную дозу, составляющую примерно 25 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суточную дозу, составляющую примерно 50 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суточную дозу, составляющую примерно 100 мг. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суммарную суточную дозу 25 мг, вводимую за два отдельных введения. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суммарную суточную дозу 50 мг, вводимую за два отдельных введения. В некоторых воплощениях доза атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой суммарную суточную дозу примерно 100 мг, вводимую за два отдельных введения. В некоторых воплощениях два отдельных введения представляют собой утреннее введение и введение перед сном. В некоторых воплощениях два отдельных введения представляют собой введение утром и введение вечером.

[0040] В некоторых воплощениях способы включают введение дозы от примерно 50 мг до примерно 1000 мг ацетазоламида (или эквивалентной дозы другого CAI), от примерно 100 мг до примерно 800 мг ацетазоламида, от примерно 150 мг до примерно 750 мг ацетазоламида, от примерно 250 мг до примерно 750 мг, от примерно 500 мг до примерно 750 мг ацетазоламида, или от примерно 450 мг до примерно 650 мг ацетазоламида. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида составляет примерно 250 мг. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида составляет примерно 500 мг. В некоторых воплощениях доза представляет собой суточную дозу, то есть ее вводят один раз в сутки. В некоторых воплощениях доза представляет собой дозу для введения два раза в сутки, то есть ее вводят за два отдельных введения в сутки, например, один раз утром и один раз перед сном. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида представляет собой суточную дозу примерно 250 мг. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида представляет собой суточную дозу примерно 500 мг. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида представляет собой суммарную суточную дозу примерно 250 мг, вводимую за два отдельных введения. В некоторых воплощениях доза ацетазоламида представляет собой суммарную дозу примерно 500 мг, вводимую за

два отдельных введения. В некоторых воплощениях два отдельных введения представляют собой введение утром и введение перед сном. В некоторых воплощениях два отдельных введения представляют собой введение утром и введение вечером.

5 [0041] В некоторых воплощениях NRI и CAI вводят в отсутствие терапии антимускариновым средством. В некоторых воплощениях NRI и CAI вводят в отсутствие других активных веществ.

[0042] **Фармацевтические композиции**

10 [0043] Также в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитор карбоангидразы (CAI) в качестве активных ингредиентов. Активные ингредиенты могут находиться в одной композиции или в отдельных композициях. В некоторых воплощениях фармацевтические композиции включают (i) атомоксетин
15 или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) ацетазоламид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активных ингредиентов. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция не содержит антимускариновое средство. В некоторых воплощениях NRI и CAI являются единственными активными ингредиентами в фармацевтической композиции.

20 [0044] Иллюстративные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (NRI) включают селективные NRI, например, амедалин (UK-3540-1), атомоксетин (Strattera), CP-39,332, даледалин (UK-3557-15), эдивоксетин (LY-2216684), эребоксетин, лорталамин (LM-1404), нисоксетин (LY-94,939), ребоксетин (Edronax, Vestra), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946), вилоксазин
25 (Vivalan); и неселективные NRI, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циклазиндол, дезипрамин, десвенлафаксин, дексметилфенидат, диэтилпропион, доксефин, дулоксетин, имипрамин, левоминаципран, манифаксин (GW-320,659), мапротилин, метилфенидат, милнаципран, нефазодон, нортриптилин, фендиметразин, фенметразин, протриптилин, радафаксин (GW-353,162),
30 тапентадол (Nucynta), тенилоксазин (Lucelan, Metatone) и венлафаксин; и их фармацевтически приемлемые соли.

[0045] В некоторых воплощениях NRI представляет собой атомексетин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

35 [0046] Иллюстративный ингибитор карбоангидразы (CAI) включает ацетазоламид, дихлорфенамид, дорзоламид, бринзоламид, метазоламид,

зонизамид, этоксзоламид, топирамат, сультиам и любые их комбинации, включая их фармацевтически приемлемые соли.

[0047] В некоторых воплощениях ингибитор карбоангидразы представляет собой ацетазоламид или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [0048] Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает физиологический раствор, растворители, дисперсионные среды, разбавители, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие поглощение агенты и
10 т.п., совместимые с фармацевтическим введением.

[0049] Дополнительные активные соединения могут быть также включены в композиции, например, антагонисты мускариновых рецепторов (MRA – от англ. muscarinic receptor antagonist), например, оксибутинин или его фармацевтически приемлемую соль, или снотворное средство. В некоторых воплощениях
15 фармацевтическая композиция дополнительно содержит антагонисты мускариновых рецепторов (MRA). Иллюстративные антагонисты мускариновых рецепторов (MRA) включают атропин, пропантелин, бетанехол, солифенацин, дарифенацин, толтеродин, фезотеродин, тропиум и оксибутинин и их фармацевтически приемлемые соли, которые обладают активностью в отношении рецептора M2.
20 Другие иллюстративные антимускариновые средства включают анизотропин, бунзтропин, бипериден, клидиний, цикримин, дицикломин, дифеманил, дифенидол, этопропазин, гликопирролат, гексоциклий, изопропамид, мепензолат, метиксен, метскополамин, оксифенциклимин, оксифеноний, проциклидин, скополамин, тридигексетил и тригексифенидил и их фармацевтически приемлемые соли.

25 [0050] В некоторых воплощениях антагонист мускариновых рецепторов представляет собой оксибутинин или (R)-оксибутинин или его фармацевтически приемлемая соль. В контексте данного документа (R)-оксибутинин относится к стереоизомеру (R)-оксибутина, по существу свободному от других стереоизомеров оксибутина.

30 [0051] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит снотворное средство. Иллюстративные снотворные средства включают золпидем, зопиклон, эзопиклон, тразодон, залеплон, бензодиазепины, габапентин, тиагабин и ксирем или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых воплощениях снотворное средство представляет
35 собой тразодон или его фармацевтически приемлемую соль.

[0052] Фармацевтические композиции обычно приготовлены совместимыми с

их предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают системное пероральное, чрескожное введение и парентеральное введение.

[0053] Способы приготовления подходящих фармацевтических композиций с использованием фармацевтически приемлемых носителей известны в данной области, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; и книги серии Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Например, пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный носитель. В целях перорального терапевтического введения активное(ые) соединение(ия) можно включать со вспомогательными веществами и использовать в форме пилюль, таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции можно также получать с использованием жидкого носителя. В некоторых воплощениях композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой стандартную лекарственную форму. В некоторых воплощениях композиция согласно настоящему изобретению может представлять собой твердую лекарственную форму, например, таблетку или капсулу.

[0054] Фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адъювантные вещества можно включать как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений похожей природы: связующее средство, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или стероты; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или корригент, такой как мята, метилсалицилат или апельсиновый корригент.

[0055] Системное введение соединений, как описано в данном документе, может также осуществляться чрескожными средствами, например, с использованием пластыря, геля или лосьона для нанесения на кожу. Для чрескожного введения в композиции можно использовать проникающие вещества, соответствующие прониканию через эпидермальный барьер. Такие проникающие вещества обычно известны в данной области. Например, для чрескожного введения активные соединения могут быть приготовлены в мазях, целебных мазях, гелях или кремах, как обычно известно в данной области. Гель и/или лосьон может быть представлен в отдельных пакетах-саше или посредством насоса для дозированного

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

5 [0056] В одном воплощении терапевтические соединения получают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, как например, композиция с контролируемым высвобождением, включая импланты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биodeградируемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Такие композиции могут быть получены, 10 используя стандартные методики, или получены коммерчески, например, у Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например как описано в патенте США № 4522811.

15 [0057] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями для введения или применения в способе, описанном в данном документе.

[0058] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями для введения или применения в 20 способе, описанном в данном документе.

[0059] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении состояния, ассоциированного с центральной гиповентиляцией. В некоторых воплощениях состояние представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS). В некоторых воплощениях 25 состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH). В некоторых воплощениях состояние представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

[0060] Комбинации

30 [0061] Также в данном документе предложен ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и ингибитор карбоангидразы (CAI) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией. Кроме того, в данном документе предложена терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора 35 карбоангидразы (CAI) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией. В некоторых

воплощениях состояние представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS). В некоторых воплощениях состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

5

ПРИМЕРЫ

[0062] Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанного в формуле изобретения.

[0063] **Пример 1. Фармакологическая терапия синдрома ожирения-гиповентиляции**

[0064] Введение

[0065] У субъектов с ожирением имеется повышенная потребность в вентиляции и усиленная дыхательная активность, помимо легкой слабости дыхательных мышц и уменьшенной податливости дыхательной системы. Таким образом, помимо повышенной распространенности обструктивного апноэ сна (OSA – от англ. obstructive sleep apnea), которая возрастает пропорционально индексу массы тела (BMI), индивиды с ожирением обычно также имеют повышенную активность дыхательного центра, по сравнению с пациентами с нормальной массой для компенсации повышенных потребностей в вентиляции. Несмотря на это, у 20% субъектов с ожирением (BMI больше 30 кг/м²), оцениваемых в медицинских учреждениях, занимающихся сном, OSA ассоциировано с суточной гиперкапнией (PaCO₂ больше 45 мм рт. ст.), что определяет синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) (1).

[0066] По сравнению с изолированным OSA, OHS характеризуется повышенным уровнем осложнений и смертности из-за сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических заболеваний, ассоциированных с системным воспалением, дисфункцией эндотелия и инсулинорезистентностью, и данный диагноз часто ставят только после острой дыхательной недостаточности (2). Однако, OHS остается главным образом недиагностируемым и нелеченым до тех пор, пока пациентам не требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии по причине острой декомпенсации (2,3). Таким образом, своевременная идентификация и ведение более ранних стадий OHS могло бы улучшать прогноз пациентов.

[0067] Отсутствие восприимчивости дыхательных путей к изменениям газового состава и недостаточная способность компенсировать обструкцию верхних дыхательных путей является патофизиологическими осложнениями OHS. В то

время как соотношение между расходом при дыхании, связанным с ожирением, и восприимчивостью дыхательных путей к изменениям газового состава может сохраняться в течение дня, оно может нарушаться во время сна, определяя на ранней стадии изолированную ночную гиповентиляцию. Таким образом, гиповентиляция является наиболее и в большинстве случаев выраженной во время сна вследствие физиологических адаптаций, связанных со сном, что может также быть или не быть ассоциировано с апноэ во сне. В действительности, недавно установлено, что изолированная гиповентиляция во сне (определенная как чрескожное давление углекислого газа, $P_{tc}CO_2$ больше 55 мм рт. ст. или больше 50 мм рт. ст., если $P_{tc}CO_2$ повышается на более чем на 10 мм рт. ст. за более чем 10 минут сна, по сравнению со значением для лежащего на спине в состоянии бодрствования) без гиперкапнии в состоянии бодрствования предшествует OHS, аналогично тому, что наблюдается при нейромышечных заболеваниях и заболеваниях грудной стенки (4). Данное состояние называется связанной с ожирением гиповентиляцией во время сна (ORSH), и его в настоящее время рассматривают как раннюю стадию гиповентиляции у пациентов с ожирением (5,6). Недавно полученные данные показали, что у примерно 20% пациентов с ожирением III степени присутствует ORSH (7,8), таким образом, подтверждая огромную недооценку опасности данного заболевания.

[0068] Единственным доступным терапевтическим вариантом для OHS является, на сегодняшний день, лечение первопричинного патофизиологического состояния, такого как обструкция верхних дыхательных путей, посредством положительного давления воздуха (РАР). Однако, приверженность лечению часто является очень сложной с низкой устойчивостью и последующим уменьшенным соблюдением РАР, что приводит к недостаточному лечению OHS.

[0069] Ацетазоламид представляет собой диуретик, который ингибирует карбоангидразу, повышает выделение HCO_3 и вызывает обменный ацидоз, стимулируя, вследствие этого, вентиляцию. Решая проблему усиления дыхания, ацетазоламид действует как стимулятор вентиляции мягкого действия и стабилизирует дыхание, уменьшая, таким образом, поверхностное дыхание с последующей гипервентиляцией, типичной для пациентов с ORSH. Ранее показано, что ацетазоламид улучшает альвеолярную вентиляцию у пациентов с OHS (9,10). Однако, ацетазоламид сам по себе не влияет на все патогенные факторы, способствующие гиповентиляции при ожирении. Авторы изобретения решили исследовать атомоксетин в комбинации с ацетазоламидом. Атомоксетин представляет собой норадренергическое лекарственное средство, которое

реактивирует мышцу верхних дыхательных путей во время сна, уменьшая склонность к разрушению (11).

[0070] Цель авторов настоящего изобретения будет заключаться в тестировании эффективности комбинации атомоксетина и ацетазоламида у взрослых с гиповентиляцией при ожирении.

[0071] Дизайн исследования

[0072] Данное исследование будет представлять собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное одноцентровое исследование эффективности комбинации атомоксетина и ацетазоламида у взрослых с ORSH.

[0073] 12 участников будут рандомизированы равным образом с получением комбинаций атомоксетина 80 мг и ацетазоламида 500 мг или подобранного плацебо. Дозирование в лечении исследования будет происходить непосредственно перед сном.

[0074] У 12 субъектов с ORSH (ранняя стадия OHS) авторы изобретения оценивают, что по меньшей мере у 2 из них также будет иметься дневная гиперкапния (запущенный OHS).

[0075] Участники исследования будут подвергаться скринингу в отношении пригодности к участию в исследовании, который может включать тест PSG в условиях стационара продолжительностью 1 ночь с осуществлением мониторинга $PtCO_2$. Анализы газового состава крови будут также проводить по утрам.

[0076] Спустя 1 неделю, в заключительную ночь дозирования участники будут возвращаться в центр проведения исследования для PSG в условиях стационара. У участников период «отмывки» будет составлять 7-10 суток, и они будут переключаться на другую группу исследования. Спустя 5 суток, в заключительную ночь дозирования участники будут возвращаться в центр проведения исследования для PSG в условиях стационара.

[0077] Первичная конечная точка эффективности представляет собой среднее ночное $PtCO_2$, полученное в результате скрининга от исходного уровня до заключительной ночи лечения с исследуемым лечением.

[0078] Вторичные критерии эффективности будут включать индекс апноэ-гипопноэ (AHI – от англ. Apnea Hypopnea Index) и ночное насыщение (гипоксическая нагрузка и среднее SpO_2).

Критерии включения

[0079] Участники мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет

[0080] BMI больше 35 кг/м^2 , включительно, во время визита до PSG

[0081] Ночная гиповентиляция, определенная как $PtcCO_2$ больше 55 мм рт. ст. или больше 50 мм рт. ст., если $PtcCO_2$ повышается на более чем 10 мм рт. ст. на протяжении более чем 10 минут сна, по сравнению со значением для лежащего на спине в состоянии бодрствования

5 [0082] Предыдущее хирургическое лечение OSA допускается, если прошел 1 год или больше до включения в исследование.

Критерии исключения

[0083] В анамнезе нарколепсия.

[0084] Клинически значимая мальформация черепно-лицевой области.

10 [0085] Клинически значимое заболевание сердца или легкого (сердечная недостаточность, ХОБЛ (Хроническая обструктивная болезнь легких), ИЗЛ (Интерстициальные заболевания легких) или гипертензия, требующие более чем 3 лекарственных средств для осуществления контроля.

[0086] В анамнезе шизофрения, шизоаффективное расстройство или
15 биполярное расстройство в соответствии с Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам-V (DSM-V) или Международной классификацией десятого издания критериев заболеваний.

[0087] В анамнезе попытки суицида или суицидальная направленность мышления на протяжении 1 года до осуществления скрининга или суицидальная
20 направленность мышления в настоящий момент.

[0088] Позитивный отбор в отношении злоупотребления лекарственными средствами или расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, как определено в DSM-V, за 12 месяцев до скринингового визита.

[0089] Серьезное заболевание или инфекция, требующая медицинского
25 лечения за последние 30 суток.

[0090] Клинически значимая когнитивная дисфункция.

[0091] Нелеченая узкоугольная глаукома.

[0092] Беременные или кормящие женщины.

[0093] В анамнезе оксигенотерапия.

30 [0094] Лечение сильными ингибиторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) или ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI – от англ. monoamine oxidase inhibitor) или линезолидом в пределах 14 суток начала лечения или одновременно с лечением.

[0095] Индекс центрального апноэ больше 5/час.

[0096] Вмешательства

35 [0097] Будет 2 группы лечения, которые выглядят следующим образом:

Группа	Лечение	Субъекты (n)
1	Сначала Атомоксетин 80 мг/Ацетазоламид 500 мг, потом плацебо	6
2	Сначала плацебо, потом Атомоксетин 80 мг/Ацетазоламид 500 мг	6

[0098] Ссылки

- [0099] 1. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 879-884.
- [00100] 2. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116: 1-7.
- [00101] 3. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010; 55: 1347-1362; discussion 1363-1345.
- [00102] 4. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 292-298.
- [00103] 5. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, Buyse B, De Backer W, Eckert DJ, Grote L, Haggmeyer L, Hedner J, Jennum P, La Rovere MT, Miltz C, McNicholas WT, Montserrat J, Naughton M, Pepin JL, Pevernagie D, Sanner B, Testelmans D, Tonia T, Vrijsen B, Wijkstra P, Levy P. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* 2017; 49.
- [00104] 6. Randerath WJ, BaHammam AS. Overlooking Obesity Hypoventilation Syndrome: The Need for Obesity Hypoventilation Syndrome Staging and Risk Stratification. *Annals of the American Thoracic Society* 2020; 17: 1211-1212.
- [00105] 7. Sivam S, Yee B, Wong K, Wang D, Grunstein R, Piper A. Obesity Hypoventilation Syndrome: Early Detection of Nocturnal-Only Hypercapnia in an Obese Population. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 1477-1484.
- [00106] 8. Perger E, Aron-Wisnewsky J, Arnulf I, Oppert JM, Redolfi S. Diagnostic approach to sleep disordered-breathing among patients with grade III obesity. *Sleep Med* 2021; 82: 18-22.
- [00107] 9. Powers MA. Obesity hypoventilation syndrome: bicarbonate concentration and acetazolamide. *Respir Care* 2010; 55: 1504-1505.
- [00108] 10. Raurich JM, Rialp G, Ibáñez J, Llompарт-Pou JA, Ayestarán I. Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO₂ response and acetazolamide treatment effects. *Respir Care* 2010; 55: 1442-1448.

[00109] 11. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, Eckert DJ, White DP, Wellman A. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1267-1276.

[00110] **Пример 2. Фаза 2 перекрестного, двойного слепого исследования комбинации фиксированных доз атомоксетина и ацетазоламида в сравнении с плацебо при синдроме ожирения-гиповентиляции**

[00111] Это рандомизированное, двойное слепое, контролируемое плацебо перекрестное исследование комбинации атомоксетин 100 мг плюс ацетазоламид 500 мг (Ato/Actz) у взрослых с OHS, задокументированное посредством PSG с мониторингом PtcCO₂. Доза будет повышаться постепенно: за введением атомоксетина 50 мг и ацетазоламида 500 мг на протяжении 7 суток будет следовать введение атомоксетина 100 мг плюс ацетазоламида 500 мг на протяжении еще 7 суток для обеспечения лучшей переносимости лечения. Приблизительно 15 участников будут рандомизированы для получения комбинации Ato/Actz или выбранного плацебо. После 14 суток лечения и периода «отмывки» 3-14 суток, пациенты будут проходить альтернативное лечение на протяжении 14 суток. В качестве альтернативы, участники могут проходить лечение периодами 30 или более суток.

[00112] Участники исследования будут подвергаться скрининговому визиту до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием, для того, чтобы убедиться в пригодности к включению в исследование. Участники, которые иным образом удовлетворяют всем критериям включения, будут подвергаться тестированию PSG в условиях стационара 1 ночь с мониторингом PtcCO₂. Тесты газового состава артериальной крови будут проводить, если данные отсутствуют за предыдущие 6 месяцев. Для участников, которые годны и включены в данное исследование, скрининг PSG ночью будет служить в качестве меры исходного уровня PtcCO₂ и других конечных точек эффективности и безопасности PSG. Участники также будут получать прибор для пульсоксиметрии, который нужно носить ночью дома на протяжении всех ночей между ночами PSG. В заключительную ночь дозирования исследуемого продукта участники будут возвращаться на второй PSG в условиях стационара (Визит 1) с PtcCO₂ и тестирование газового состава крови утром после PSG. После периода «отмывки» они будут переходить (Визит 2) на другую группу исследования и будут продолжать носить пульсоксиметр каждую ночь

дома. После 14 суток (или в качестве альтернативы 30 или более суток) лечения они будут подвергаться PSG в условиях стационара (Визит 3) с PtcCO₂ и тестированию газового состава артериальной крови утром после PSG.

[00113] Первичным результатом является артериальное PaCO₂.

5 [00114] Вмешательства

[00115] Будет 2 группы лечения, которые выглядят следующим образом:

Название лечения в рамках исследования:	Атомоксетин	Ацетазоламид
Дозированная лекарственная форма:	капсула	капсула
Уровень дозирования:	25 мг BID (два раза в сутки) в течение 7 суток с последующим лечением 50 мг BID в течение 7 суток	250 мг BID (два раза в сутки) в течение 14 суток
Путь введения:	перорально	перорально
Инструкции по дозированию:	1-2 капсулы утром и QHS (каждую ночь перед сном) с по меньшей мере 20 мл воды	1 капсула утром и QHS (каждую ночь перед сном) с по меньшей мере 20 мл воды

[00116] Общая продолжительность будет составлять вплоть до 9 недель, как указано ниже: вплоть до 28 суток для проведения скрининга и PSG исходного уровня; 14 суток рандомизированного исследования лечения дома; PSG ночью в условиях стационара с мониторингом PtcCO₂; 3-16 суток периода «отмывки» (вплоть до 16 суток, при необходимости, для планирования); 14 суток перехода на другую группу лечения; и итоговый тест PSG ночью в условиях стационара с мониторингом PtcCO₂. В качестве альтернативы, периоды лечения 30 суток (или более) можно использовать вместо периодов лечения, составляющих 14 суток.

[00117] Критерии включения

1. Участник должен быть в состоянии понимать природу исследования и должен иметь возможность получать ответы на любые вопросы. Участник добровольно соглашается принимать участие в данном исследовании и подписывает информированное добровольное согласие, одобренное комитетом по этике, до выполнения какой-либо из процедур скринингового визита.

2. Участники мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет

3. BMI больше 35 кг/м², включительно, во время визита до PSG

4. Наличие ночной гиповентиляции, определяемой как среднее PtcCO₂ больше 55 мм рт. ст. или больше 50 мм рт. ст., если PtcCO₂ повышается на более чем 10 мм рт. ст. за более чем 10 минут сна, по сравнению со значением для

лежащего на спине в состоянии бодрствования.

5. Предыдущее хирургическое лечение в случае OSA допустимо, если до включения в исследование прошел 1 год или больше.

6. Участники, у которых, как известно, имеется OHS, и проходящие лечение, являются пригодными для скрининга/PSG исходного уровня, если они сообщают о CPAP (от англ. Continuous Positive Airway Pressure - постоянное положительное давление в дыхательных путях) или устройстве для выдвижения нижней челюсти вперед или непереносимости позиционной терапии или плохой приверженности (приверженность определена как применение CPAP или других видов лечения в течение 4 часов/ночь в 70% ночей; на собственный отчет участника); Участники, которые использовали CPAP по меньшей мере 4 часа каждую ночь по меньшей мере в 70% ночей, являются годными для дальнейшего скрининга и PSG исходного уровня для данного исследования, только если CPAP или другие виды лечения не будут использованы на протяжении 2 недель до скрининга/PSG исходного уровня для данного исследования.

[00118] Критерии исключения

1. В анамнезе нарколепсия.

2. Клинически значимая мальформация черепно-лицевой области.

3. Клинически значимое заболевание органов дыхания (ХОБЛ, ИЗЛ) или сердца (сердечная недостаточность, артериальная фибрилляция, установленное тяжелое заболевание периферических артерий) или гипертензия, требующая более чем 3 лекарственных средств для осуществления контроля.

4. В анамнезе шизофрения, шизоаффективное расстройство или биполярное расстройство в соответствии с Диагностическим и статистическим руководством по психическим –V (DSM-V) или Международной классификацией десятого издания критериев заболеваний.

5. В анамнезе попытки суицида или суицидальная направленность мышления на протяжении 1 года до осуществления скрининга или суицидальная направленность мышления в настоящий момент.

6. Позитивный отбор в отношении злоупотребления лекарственными средствами или расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, как определено в DSM-V, за 12 месяцев до скринингового визита.

7. Серьезное заболевание или инфекция, требующая медицинского лечения за последние 30 суток.

8. Клинически значимая когнитивная дисфункция или серьезное неврологическое расстройство, включая эпилепсию/конвульсии.

9. Нелеченая узкоугольная глаукома.
10. Беременные или кормящие женщины.
11. В анамнезе оксигенотерапия.
12. Лечение сильными ингибиторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) или
5 ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI) или линезолидом в пределах 14 суток начала лечения или одновременно с лечением.
13. В анамнезе феохромоцитомы.
14. В анамнезе диабет с контролем нестабильного уровня глюкозы за последние 15 суток.
- 10 15. Длительное применение более чем 500 мг/сутки аспирина из-за возможности взаимодействия ацетазоламида и очень высоких доз аспирина (лекарственное средство на основе ацетилсалициловой кислоты, салицилата).
16. Аллергии на сульфонамиды – например, гидрохлортиазид, фуросемид, сульфасалазин, цефекоксид, суматриптан и зонисамид.
- 15 17. В анамнезе адренкортикальная недостаточность.
18. В анамнезе низкий уровень натрия или калия или признаки проявления низкого уровня натрия или калия в анализах крови в прошлом году (при наличии).
19. В анамнезе гиперхлоремический ацидоз.
20. Любое состояние, которое по мнению исследователя будет представлять
20 неоправданный риск для участника или которое будет препятствовать их участию в исследовании или мешать интерпретации исследования.
21. Участник, который считается исследователем, по любой причине, неподходящим кандидатом для получения лечения Ato/Acz или неспособным или маловероятно способным понимать или выполнять условия режима дозирования
25 или оценки в рамках исследования.
22. Участник, к которого в анамнезе использование пероральных или назальных устройств для лечения OSA, может быть включен, при условии, что данные устройства не используются во время участия в данном исследовании на протяжении по меньшей мере 2 недель до начала исследования.
- 30 23. Участник, у которого в анамнезе использование устройств для влияния на позу для сна для лечения OSA, например, препятствующих позы для сна, лежа на спине, может быть включен при условии, что данные устройства не используются во время участия в данном исследовании.
24. Применение еще одного исследуемого агента в пределах 30 суток или 5
35 периодов полужизни, не менее, до дозирования.
25. Применение лекарственных средств из списка запрещенных

сопутствующих лекарственных средств, показанных ниже.

[00119] Противопоказания в отношении атомоксетина

[00120] Атомоксетин противопоказан при узкоугольной глаукоме, для
 5 пациентов, одновременно применяющих MAOI, и пациентов, гиперчувствительных к
 атомоксетину или любому из его вспомогательных веществ. Атомоксетин также
 противопоказан для пациентов с текущей феохромоцитомой, тяжелыми
 нарушениями со стороны сердца или сосудов или в анамнезе, при которых
 состояние, как ожидают, будет ухудшаться с клинически важными увеличениями
 10 кровяного давления (15-20 мм рт. см.) или частоты сердечных сокращений (20
 ударов в минуту).

[00121] Противопоказания в отношении ацетазоламида

[00122] Ацетазоламид противопоказан пациентам с выраженным
 заболеванием печени или печеночной недостаточностью; пониженными уровнями
 натрия и/или калия; адренкортикальной недостаточностью; циррозом;
 15 гиперхлоремическим ацидозом; тяжелым заболеванием или дисфункцией почек.

[00123] Сопутствующая терапия

[00124] Сопутствующая терапия со следующими лекарственными средствами
 запрещена:

- MAOI или другие лекарственные средства, которые воздействуют на
 20 концентрации моноаминов (например, разагилин)

[MAOI противопоказаны для применения с ребоксентином]

- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (например,
 дулоксетин, венлафаксин, миртазапин)

- Ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (например, ребоксетин)

25 - Литий

- Трициклические антидепрессанты (например, дезипрамин, имипрамин)

- Сильные ингибиторы CYP2D6 (например, флуоксетин, пароксетин,
 хинидины, тербинафин) и другие сильные ингибиторы цитохрома P450 (кетоназол)

30 - Лекарственные средства, которые определяют электролитические
 изменения (тиазидные диуретики)

- Бензодиазепины

- Опиоиды

- Лекарственные средства с клинически значимыми эффектами удлинения
 QT-интервалов в работе сердца (моксифлоксацин, метадон, мефлохин)

35 - Лекарственные средства, которые, как известно, снижают судорожный порог
 (например, хлорохин, фенотиазин, бутирофеноны, мефлохин, бупропион, трамадол)

- Амфетамины
 - Противосудорожные препараты
 - Модафинил или армодафинил
 - бета2-агонисты (например, албутерол), при использовании более чем 3
- 5 раза/неделя
- Антипсихотические препараты
 - Псевдоэфедрин, фенилэфрин, оксиметазолин
 - Большинство лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона,
- 10 болезни Альцгеймера (мемантин), болезни Хантингтона, бокового амиотрофического
- склероза или лекарственных средств для лечения других нейродегенеративных
- заболеваний
- Длительное применение более чем 500 мг/сутки аспирина или салицилатов
- 15 из-за возможности взаимодействия ацетазоламида с очень высокими дозами
- аспирина (лекарственное средство на основе ацетилсалициловой кислоты,
- салицилата)
- Фосфаты натрия: диуретики могут усиливать нефротоксический эффект
- фосфатов натрия. В частности, риск острой фосфатной нефропатии может быть
- повышен.
- [00125] Лекарственные средства, которые не оказывают существенных
- 20 эффектов на центральную нервную систему (ЦНС), дыхание или мышечную
- активность, обычно разрешены по мнению исследователя, если доза и частота
- использования стабильны на протяжении 3 месяцев до включения в исследование и
- на протяжении исследования, включая, но не обязательно ограничиваясь
- следующими лекарственными средствами и классами лекарственных средств:
- 25 - Антигипертензивные средства (ингибиторы ангиотензинпревращающего
- фермента/блокатора рецепторов ангиотензина-II, блокаторы кальциевых каналов,
- спиронолактон, гидрохлоротиазид и т.д.)
- Статины
 - Альфа-1-антагонисты (например, тамсулозин)
- 30 - Длительное применение седативных средств, отличных от
- небензодиазепиновых Z-препаратов (золпидем, залеплон, эсзопиклон)
- Миорелаксанты
 - Противорвотные средства
 - Ингибиторы протонной помпы и блокаторы гистаминовых h2-рецепторов
- 35 - Продаваемые без рецепта (ОТС – от англ. Over-the-counter) антациды
- Неседативные антигистаминные средства (например, цетиризин,

лоратадин)

- Длительное применение эсзопиклона, золпидема или залеплона
- Мелатонин
- Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и

5 ацетаминофен

- Слабительные средства
- Лекарственные средства для лечения эректильной дисфункции
- Ингаляционные кортикостероиды (например, флутиказон)
- Противодиабетические средства

10

- Средства, снижающие внутриглазное давление, и другие лекарственные средства от заболеваний глаз (например, тимолол)

- Гормональная терапия (например, заместитель эстрогена или антиэстрогены) и гормональные контрацептивы

- Лекарственные средства для лечения щитовидной железы

15

- Антикоагулянты

- OTC-средства для местного применения (например, местные болеутоляющие средства)

- Лекарственные средства для лечения остеопороза

[00126] Результаты

20

[00127] Следующие результаты будут исследованы.

[00128] Первичный результат: изменение в среднем чрескожном давлении CO₂ ночью (PtcCO₂) при Ato/Actz в сравнении с плацебо

[00129] Вторичные результаты:

- Доля участников без ночной гиповентиляции при Ato/Actz в сравнении с

25

плацебо

- Изменение в АН1 при Ato/Actz в сравнении с плацебо

[00130] Результаты исследования

- Изменение суммарного времени с насыщением кислородом (SaO₂) ниже 90%

30

- Изменение среднего SaO₂

- Изменение минимального SaO₂

- Изменение АН14% и гипоксической нагрузки

- Изменение PaCO₂ во время бодрствования при анализе газового состава артериальной крови

35

- Изменение ESS и SAQLI

- Изменение вариабельности частоты сердечных сокращений, оцениваемое

по электрокардиограмме (ЭКГ) во время PSG

- Изменение общего впечатления пациента о тяжести OSA (PGI-S)

- Изменение в тесте на психомоторную бдительность (PVT – от англ. Psychomotor Vigilance Test)

5 [00131] Измерения результатов

[00132] Общее впечатление участников об изменениях тяжести заболевания (PGI-S) представляет собой общий индекс, который может быть использован для оценки тяжести конкретного состояния (а именно, он представляет собой шкалу одного состояния). Данная шкала состоит из опросника в 1 категории, составленного для оценки впечатления пациента о тяжести заболевания. Считается, что шкала имеет клиническое значение для участника, поскольку она позволяет участникам дать ответ на основе факторов, которые они считают наиболее важными в своем состоянии здоровья.

10 [00133] Тест на психомоторную бдительность (PVT) представляет собой задание на длительно удерживаемое внимание, время реакции, которое измеряет скорость, с которой субъекты реагируют на визуальный стимул.

ДРУГИЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

20 [00134] Нужно понимать, что в то время как изобретение описано совместно с подробным его описанием, вышеизложенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, которое определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора карбоангидразы (CAI).

2. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI).

3. Способ по п. 2, в котором NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксепина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п. 1, в котором NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, в котором CAI выбран из группы, состоящей из ацетазоламида, дихлорфенамида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, зонизамида, этоксзоламида, топирамата, сультиама и их любой комбинации или их фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по п. 7, в котором CAI представляет собой ацетазолamid или его

фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в дозе от примерно 20 до примерно 200 мг.

10. Способ по п. 9, в котором NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в дозе от примерно 25 до примерно 100 мг.

11. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором CAI, такой как ацетазоламид, вводят в дозе от примерно 150 мг до примерно 750 мг.

12. Способ по п. 11, в котором ингибитор карбоангидразы, такой как ацетазоламид, вводят в дозе примерно 500 мг.

13. Способ по п. 9 или п. 10, в котором дозу атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли вводят за два отдельных введения в сутки.

14. Способ по п. 11 или п. 12, в котором дозу ацетазоламида или его фармацевтически приемлемой соли вводят за два отдельных введения в сутки.

15. Способ по п.п. 1-8, в котором NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, и вводится в дозе от 25 до 100 мг, где указанную дозу атомоксетина или его фармацевтически приемлемой соли вводят за два отдельных введения в сутки; и где CAI представляет собой ацетазоламид или его фармацевтически приемлемую соль, и вводится в дозе от 250 до 750 мг, где указанную дозу ацетазоламида или его фармацевтически приемлемой соли вводят за два отдельных введения в сутки.

16. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором NRI и CAI вводят в виде отдельных композиций.

17. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором NRI и CAI вводят в одной композиции.

18. Способ по п. 16 или п. 17, в котором отдельные композиции или одна композиция представляют собой форму для перорального введения.

19. Способ по п. 18, в котором форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.

20. Способ по любому из п.п. 1-19, в котором состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

21. Способ по любому из п.п. 1-20, в котором состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS).

22. Способ по любому из п.п. 1-20, в котором состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

23. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитор карбоангидразы (CAI), и (iii) фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой NRI представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NSRI).

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, в которой NSRI выбран из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39,332, даледалина, эдивоксетина, эребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина или их фармацевтически приемлемой соли.

26. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой NRI представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата,

диэтилпропиона, доксепина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина или их фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой NRI представляет собой ребоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой NRI представляет собой атомоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой CAI выбран из группы, состоящей из ацетазоламида, дихлорфенамида, дорзоламида, бринзоламида, метазоламида, зонизамида, этоксзоламида, топирамата, сультиама или их фармацевтически приемлемой соли.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой CAI представляет собой ацетазолamid или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-30, в которой NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, находится в количестве от примерно 20 до примерно 200 мг.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, в которой NRI, такой как атомоксетин или его фармацевтически приемлемая соль, находится в количестве от примерно 25 до примерно 100 мг.

33. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-32, в которой CAI, такой как ацетазолamid, находится в количестве от примерно 150 мг до примерно 750 мг.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, в которой CAI, такой как ацетазолamid, находится в количестве примерно 500 мг.

35. Фармацевтическая композиция по п. 33, в которой CAI, такой как

ацетазоламид или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в дозе примерно 250 мг.

36. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-35, в которой NRI и CAI приготовлены в отдельных композициях.

37. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-35, в которой NRI и CAI приготовлены в одной композиции.

38. Фармацевтическая композиция по п.п. 36 или 37, где отдельная композиция или одна композиция представляют собой форму для перорального введения.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, где форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку, капсулу или пластырь.

40. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-39, где состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS) или связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

41. Фармацевтическая композиция по п. 40, где состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой синдром ожирения-гиповентиляции (OHS).

42. Фармацевтическая композиция по п. 40, где состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией, представляет собой связанную с ожирением гиповентиляцию во время сна (ORSH).

43. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 23-42, где фармацевтическую композицию вводят ежедневно.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43, где фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки.

45. Ингибитор обратного захвата норэпинефрина (NRI) и ингибитор карбоангидразы (CAI) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией.

46. Терапевтическая комбинация (i) ингибитора обратного захвата норэпинефрина (NRI) и (ii) ингибитора карбоангидразы (CAI) для применения в лечении субъекта, у которого имеется состояние, ассоциированное с центральной гиповентиляцией.