

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 412**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2006 E 06772299 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1898921**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar los trastornos del sueño**

30 Prioridad:

06.06.2005 US 687803 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.09.2013

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS (100.0%)
352 HENRY ADMINISTRATION BUILDING, 506
SOUTH WRIGHT STREET
URBANA, IL 61801, US**

72 Inventor/es:

**CARLEY, DAVID W. y
RADULOVACKI, MIODRAG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 412 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar los trastornos del sueño

Antecedentes de la invención.

Se ha dedicado un gran esfuerzo al estudio de un grupo aislado de problemas respiratorios que se producen principalmente durante el sueño, con consecuencias que pueden persistir durante las horas de vigilia en forma de somnolencia diurna y que dan lugar a una pérdida económica considerable (p. ej., miles de horas de trabajo perdidas por individuo) o que provocan problemas de seguridad laboral (p. ej., falta de atención del empleado mientras utiliza maquinaria pesada). Los problemas respiratorios relacionados con el sueño se caracterizan por una reducción repetitiva en la respiración (hipoapnea), episodios periódicos de cese de la respiración (apnea) o reducción continua o sostenida de la ventilación.

En general, la apnea del sueño se define como un cese intermitente del flujo de aire por la nariz y por la boca durante el sueño. Por convenio, se han considerado importantes las apneas que duran como mínimo 10 segundos; sin embargo, en la mayoría de los individuos, las apneas duran de 20 a 30 segundos y pueden llegar a durar hasta 2 o 3 minutos. Aunque existe cierta incertidumbre en cuanto al número mínimo de apneas que debe considerarse clínicamente importante, con el tiempo, la mayoría de los individuos que acuden al médico tienen al menos de 10 a 15 episodios de apnea por hora de sueño.

Las apneas del sueño se han clasificado en tres tipos: central, obstructiva (el tipo más frecuente) y mixtas. En la apnea central del sueño desaparece transitoriamente el impulso neural hacia todos los músculos respiratorios. En las apneas obstructivas del sueño se interrumpe el flujo de aire, a pesar de que siga el impulso respiratorio, debido a la oclusión de las vías aéreas bucofaríngeas. Las apneas mixtas, que consisten en una apnea central seguida de un componente obstructivo, son una variante de la apnea obstructiva del sueño.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se ha identificado en nada menos que el 24% de los hombres adultos que trabajan y en el 9% de las mujeres que se hallan en condiciones parecidas, con un pico de prevalencia máxima entre los sexagenarios. El ronquido fuerte habitual, que es una característica casi invariable del SAOS, se ha llegado a describir en el 24% de los hombres de mediana edad, y en el 14% de las mujeres con una edad parecida, con una prevalencia incluso más grande en los sujetos de más edad. Un episodio definitorio del síndrome de apnea obstructiva del sueño es la oclusión de las vías aéreas superiores, con frecuencia a nivel de la bucofaringe. La apnea resultante suele conducir a una asfixia de tipo progresivo hasta que el individuo se despierta brevemente del estado de sueño, por lo que se restaura la permeabilidad de las vías aéreas y el flujo de aire.

Los episodios recurrentes de asfixia nocturna y de microdespertares que caracterizan el SAOS conducen a una serie de fenómenos fisiológicos secundarios, que a su vez dan lugar a las complicaciones clínicas del síndrome. Las manifestaciones más frecuentes son alteraciones neuropsiquiátricas y del comportamiento que se cree que surgen de la fragmentación del sueño y de la pérdida del sueño de ondas lentas que se inducen como respuesta a la repetición de microdespertares. La hipoxia cerebral nocturna también puede desempeñar una función importante. La manifestación más generalizada es una enorme somnolencia durante el día. Hoy en día se reconoce que el SAOS es la causa principal de somnolencia durante el día y se ha incluido entre los factores de riesgo importantes para problemas tales como los accidentes con vehículos motorizados. Otros síntomas relacionados incluyen, pero sin limitarse a ellos, el deterioro cognitivo, pérdida de memoria, trastornos de la personalidad e impotencia.

Las otras manifestaciones importantes son de naturaleza cardiorrespiratoria y se piensa que se originan por los episodios recurrentes de asfixia nocturna. La mayor parte de los individuos muestran un enlentecimiento cíclico del corazón durante las apneas hasta los 30 a 50 latidos por minuto, seguido por taquicardia de 90 a 120 latidos por minuto durante la fase de ventilación. Un número pequeño de individuos desarrollan bradicardia grave con asistolia de 8 a 12 segundos de duración o taquiarritmias peligrosas, entre ellas la taquicardia ventricular no sostenida. El SAOS también provoca el agravamiento de la insuficiencia ventricular izquierda en los pacientes con una cardiopatía subyacente. Es muy probable que esta complicación se deba a los efectos combinados del incremento de la presión diastólica aórtica durante cada episodio obstructivo, que se produce tras el incremento de la presión intratorácica negativa, la hipoxemia nocturna recurrente y la actividad simpaticosuprarrenal crónicamente elevada.

Como síndrome, la apnea central del sueño es menos prevalente que el SAOS, pero se puede identificar en un amplio espectro de pacientes con trastornos médicos, neurológicos y/o neuromusculares asociados a la hipoventilación alveolar diurna o a la respiración periódica. Un episodio definitorio de la apnea central del sueño es la desaparición transitoria del impulso central hacia los músculos ventiladores. La apnea resultante conduce a una secuencia primaria de acontecimientos similar a la del SAOS. Varios mecanismos subyacentes pueden dar lugar al cese del impulso respiratorio durante el sueño. Las deficiencias del sistema de control respiratorio metabólico y del aparato neuromuscular respiratorio resultan evidentes. Otros trastornos de la apnea central del sueño se deben a inestabilidades transitorias en un sistema de control respiratorio por lo demás intacto. En los individuos con una apnea central del sueño clínicamente significativa, la secuencia principal de acontecimientos que caracterizan el trastorno conllevan unas consecuencias fisiológicas y clínicas prominentes. En los individuos con el síndrome de hipoventilación alveolar de la apnea central del sueño, hipoxemia e hipercapnia durante el día suelen ser evidentes y

el cuadro clínico está dominado por unos antecedentes de insuficiencia respiratoria recurrente, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca del lado derecho. Las quejas de dormir mal, cefalea matutina y fatiga y somnolencia diurnas son también prominentes. Por el contrario, en los individuos cuya apnea central del sueño se debe a una inestabilidad del impulso respiratorio, el cuadro clínico está dominado por características relacionadas con trastornos del sueño, entre ellos despertares nocturnos recurrentes, fatiga matutina y somnolencia diurna.

En la actualidad, el tratamiento más eficaz y más frecuente para los adultos con apnea del sueño y otros problemas respiratorios relacionados con el sueño son tratamientos con equipos mecánicos que administran una presión positiva en las vías aéreas (PPVA). Cuando se somete a tratamiento con PPVA, el paciente lleva una máscara de plástico bien ajustada sobre la nariz cuando duerme. La máscara está unida a un compresor, que obliga al aire a entrar por la nariz y crear una presión positiva dentro de las vías aéreas del paciente. El fundamento del tratamiento con PPVA es que presurizar las vías aéreas proporciona una acción de «entablillado» mecánico que impide que las vías aéreas se colapsen y, por consiguiente, que aparezca la apnea obstructiva del sueño. Aunque se observa una respuesta terapéutica eficaz en la mayoría de los pacientes que se someten al tratamiento con PPVA, muchos pacientes no toleran el aparato o la presión y rechazan el tratamiento. Además, los estudios de seguimiento encubierto demuestran claramente que el cumplimiento a largo plazo del tratamiento con PPVA es muy malo.

Para el tratamiento del SAOS se han probado una serie de procedimientos quirúrgicos en las vías aéreas superiores y craneofaciales. Mientras que la adenotonsilectomía aparece como una curación eficaz para el SAOS en muchos niños, la intervención quirúrgica en las vías aéreas superiores rara vez resulta curativa en los pacientes adultos con SAOS. El éxito quirúrgico se suele colocar en una reducción del 50% de la incidencia de la apnea, y no hay métodos de detección selectiva útiles que identifiquen a los individuos que se beneficiarían de la intervención quirúrgica y a los que no obtendrían ningún provecho.

Se han probado tratamientos farmacológicos de varios tipos en los pacientes con apnea del sueño, pero, hasta ahora, no se ha demostrado que ninguno sea útil de forma general (véase Smith & Quinnell (2004) *Drugs* 64: 138-1399). Se han analizado una serie de compuestos debido a que se espera que tengan propiedades estimulantes de la respiración. Estos incluyen acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que produjo una mejoría variable en los individuos con apneas centrales, principalmente, pero que ocasionó un incremento de las apneas obstructivas; la medroxiprogesterona, una progestina que se ha demostrado que no proporciona un beneficio repetible en los pacientes con SAOS; y la teofilina, un compuesto que se suele utilizar para el tratamiento del asma y que puede beneficiar a los pacientes con apnea central del sueño, pero que no parece que sea útil para los pacientes adultos con apnea obstructiva.

Otros tratamientos farmacológicos que se han intentado incluyen la administración de adenosina, de análogos de la adenosina y de inhibidores de captación de la adenosina (véase, p. ej., patente de los EE.UU. n.º 5.075.290). En concreto, se ha demostrado que la adenosina, un compuesto ubicuo dentro del organismo que está en mayor cantidad en los individuos con el SAOS, estimula la respiración, y que en cierto modo resulta eficaz a la hora de reducir la apnea en un modelo animal de apnea del sueño.

Otros fármacos para tratar la SAOS incluyen compuestos que estimulan la actividad cerebral o que son antagonistas de los opioides. En concreto, ya que se ha identificado un incremento de la actividad opioide en el líquido cefalorraquídeo en el SAOS, se cree que los estimulantes centrales o los antagonistas opioides son un tratamiento útil para el SAOS. Sin embargo, se ha observado que el doxapram, un compuesto que estimula el sistema nervioso central y los quimiorreceptores del globo carotídeo, al mismo tiempo que disminuye la duración de las apneas, no altera la saturación arterial media del oxígeno en los individuos con apnea obstructiva del sueño. Además, la naloxona, un antagonista de los opioides que se sabe que estimula la ventilación, sólo es levemente útil en los individuos con una apnea obstructiva del sueño.

En los individuos con el SAOS se han analizado varias sustancias que actúan sobre los neurotransmisores y los sistemas de neurotransmisores que intervienen en la respiración. La mayoría de estos compuestos se han desarrollado como medicamentos antidepresivos que funcionan incrementando la actividad de los neurotransmisores monoamínicos, entre ellos noradrenalina, dopamina y serotonina. Por ejemplo, la protriptilina, un antidepresivo tricíclico, se ha analizado en varios ensayos a pequeña escala con resultados variables y efectos secundarios frecuentes y significativos. Como la serotonina puede favorecer el sueño y estimular la respiración, en los individuos con SAOS se han analizado el triptófano, un precursor de la serotonina, así como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Aunque el inhibidor de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina, se ha indicado que sirve para tratar la apnea del sueño (patente de los EE.UU. n.º 5.356.934), los primeros resultados sugieren que tales compuestos pueden producir beneficios medibles en tan sólo aproximadamente el 50% de los individuos con SAOS. Los fundamentos de la utilización de los ISRS, tales como la fluoxetina o la paroxetina, para tratar el síndrome de la apnea del sueño residen en parte en su capacidad para estimular el gasto motor de las vías superiores. Las aplicaciones de serotonina en la base del cuarto ventrículo (Rose et al., (1995) *Respir. Physiol.* 101: 59-69) o en el núcleo motor hipogloso (Kubin et al., (1992) *Neurosci. Lett.* 139: 243-248) produjo la activación motora de las vías aéreas en los gatos; se trata de efectos que parecen estar mediados predominantemente por los receptores de serotonina de subtipo 2 (Okabe et al., (1997) *Respir. Physiol.* 110: 151-160; Volgin et al., (2003) *Eur. J. Neurosci.* 17: 1179-1188). A la inversa, la administración sistémica de antagonistas del receptor 2 de la 5-hidroxitriptamina a bulldogs ingleses redujo la activación eléctrica de los músculos de las vías

aéreas superiores, lo que disminuyó el área transversal de las vías aéreas superiores (Veasey et al (1996) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153: 776-786). Estas observaciones proporcionan una explicación plausible de la mejoría de los problemas respiratorios debidos al sueño que se observa en algunos pacientes después del tratamiento con ISRS, pero ilustran que para ser eficaz de forma general, el tratamiento con ISRS debe combinarse con otro fármaco.

La buspirona, un agonista específico del subtipo 1 de receptores de serotonina que estimula la respiración (Mendelson et al., (1990) *Am. Rev. Respir. Dis.* 141: 1527-1530), se ha mostrado que reduce el índice de apneas en 4 de 5 pacientes con el síndrome de apnea del sueño (Mendelson et al. (1991) *J. Clin. Psychopharmacol.* 11: 71-72) y que elimina en un niño la respiración apneústica tras la intervención quirúrgica (Wilken et al. (1997) *J. Pediatr.* 130: 89-94). El uso de los agonistas de la serotonina para tratar las apneas ya se ha sugerido en las patentes de los EE.UU. n.º 6.552.062; 6.433.175; 6.432.956; 6.387.907; 6.356.598; 6.380.238; y 6.303.608.

Los antagonistas de la serotonina también se han examinado a modo de tratamientos farmacológicos para la apnea del sueño en los humanos y en los modelos animales de problemas respiratorios relacionados con el sueño. En las ratas que sufren apneas centrales con frecuencia durante todas las fases del sueño, han demostrado que los antagonistas de la serotonina ondansetrón, R-zacoprida y mirtazapina, son capaces de reducir la frecuencia de la apnea. La mirtazapina fue capaz de reducir la frecuencia de las apneas en un 50% en un estudio de pacientes con SAOS, mientras que el ondansetrón no pudo demostrar ningún efecto en ningún otro estudio. Sin embargo, el uso de los antagonistas de la serotonina para tratar el SAOS se ha descrito en las patentes de los EE.UU. n.º 6.835.740, 6.727.242, 6.649.183, 6.613.779, 6.576.670, 6.559.165, 6.552.062, 6.548.082, 6.465.490, 6.331.536, 6.303.595, 6.277.864, 6.143.792, 6.048.879, 5.995.470 y en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 10/285.277.

Se han descrito otros tratamientos más para la apnea del sueño, entre ellos la administración de dipiridamol, un bloqueante de la recaptación de nucleósidos (patente de los EE.UU. n.º 5.502.067), compuestos de pilocarpina (patente de los EE.UU. n.º 5.407.953), ubidecarenona (patente de los EE.UU. n.º 5.422.374), agonistas del receptor de la somatostatina (solicitud de la patente de los EE.UU. n.º 10/280.517) e inhibidores de la acetilcolina esterasa (patente de los EE.UU. n.º 6.034.117). La estimulación de distintas estructuras, tales como la región protuberancial del trigémino (Radulovacki et al, (2003) *Brain Research* 975: 66-72; Radulovacki et al (2004) *Sleep* 27: 383-387) y el tegmento pedunculopontino (Saponjic et al. (2003) *Resp. Physiol. Neurobiol.* 138: 223-237) por el aminoácido excitador glutamato, se ha demostrado que provoca la apnea inmediata, y un inhibidor de liberación del glutamato se demostró que reduce la frecuencia de las apneas centrales en un modelo de rata (Radulovacki et al., (2001) *J. Pharm. Pharmacol.* 53: 1555-9). El uso de los antagonistas del glutamato o inhibidores de su liberación para tratar el SAOS se describe en la patente de los EE.UU. n.º 6.555.564. Además, se ha demostrado que el Δ 9-tetrahydrocannabinol, un agonista del receptor de cannabinoides, reduce las apneas del sueño en un modelo animal (Carley et al., (2002) *Sleep* 25: 391-398; solicitud de patente de los EE.UU. n.º 10/472.136).

En DeMesquita, Susan y Haney, William Hershel «Effect of Chronic Intracerebroventricular infusion of cholecystokinin on respiration and sleep», *Brain Research* 378 (1986) págs. 127-132 se describe que la liberación de la CCK-8S en el SNC es capaz de modular la regulación automática de la respiración durante el sueño y de alterar patrón normal de sueño y vigilia.

En Bennet, Laura, Johnston, Barbara M y Gluckman, P. D. «Apneic effects of cholecystokinin in unaesthetized fetal sheep» *Journal of Developmental Physiology*, 14 (1990), págs. 229-233 se describe que la CCK-8 no desempeña ninguna función en los mecanismos inhibidores que ocasionan la apnea asociada a la actividad electrocortical de alto voltaje o a la hipoxia en los corderos fetales, y que la CCK no parecía estar implicada en la regulación del estado de sueño en el cordero fetal.

En Stephen, G. A., Eichling, P. S. y Quan, S. F. «Treatment of sleep disordered breathing and obstructive sleep apnea», *Minerva Medica*, 95 (2004), págs 323-336 se describe que la modalidad de tratamiento específico principal para los problemas respiratorios durante el sueño es una presión positiva continua en las vías aéreas, pero para los pacientes que no consiguen tolerar este tratamiento, se debe considerar la intervención quirúrgica de las vías aéreas superiores y las prótesis bucales. El uso juicioso de determinados medicamentos (protriptilina, medroxiprogesterona, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, oxígeno complementario, modafinilo) puede ser útil en determinados pacientes con problemas respiratorios durante el sueño.

En vista de que el único tratamiento viable para los individuos que padecen problemas respiratorios relacionados con el sueño es una forma mecánica de tratamiento que los pacientes no suelen cumplir bien, y aunque existe la esperanza de que los tratamientos farmacológicos todavía tienen que dar frutos, se siguen necesitando tratamientos de base farmacológica que ofrezcan beneficios a una amplia gama de individuos que padecen un abanico de problemas respiratorios relacionados con el sueño. También se sigue necesitando un tratamiento viable de los problemas respiratorios relacionados con el sueño que tendrían una elevada tasa de cumplimiento del paciente. La presente invención satisface esta necesidad en la técnica.

Compendio de la invención.

La presente invención es al menos un antagonista de los receptores B de la colecistocinina (CCK) de acuerdo con

las reivindicaciones para uso en la prevención o mejora de un problema respiratorio relacionado con el sueño de acuerdo con las reivindicaciones mediante la administración de una cantidad eficaz de dicho al menos un antagonista de los receptores de la colecistocinina (CCK) a un sujeto que necesita tal tratamiento. En determinadas realizaciones, el antagonista de los receptores de la CCK se utiliza en combinación con al menos otra sustancia terapéutica útil para el tratamiento de problemas respiratorios relacionados con el sueño.

Descripción detallada de la invención.

En la actualidad se ha encontrado que la frecuencia de expresión de la apnea se reduce significativamente en todas las etapas del sueño tras la administración de un antagonista de los receptores de la colecistocinina (CCK). En consecuencia, la presente invención se refiere a los antagonistas de los receptores de la CCK para uso en la prevención o supresión de los problemas respiratorios relacionados con el sueño de acuerdo con las reivindicaciones.

De acuerdo con la presente invención, un problema respiratorio relacionado con el sueño es un trastorno pulmonar que se manifiesta principal o exclusivamente durante el sueño. Esto contrasta con los trastornos del sueño que suelen estar relacionados generalmente con alteraciones del sueño que afectan a la capacidad para dormirse y/o permanecer dormido, p. ej, el insomnio. Tales problemas respiratorios relacionados con el sueño comprenden el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la apnea de prematuridad, el síndrome de hipoventilación central congénito, el síndrome de hipoventilación por obesidad, el síndrome de apnea central del sueño, la respiración de Cheyne-Stokes y roncar. En determinadas realizaciones, el problema respiratorio relacionado con el sueño de la presente invención es la apnea central u obstructiva del sueño. El diagnóstico o la identificación de los sujetos que necesitan tal tratamiento con un antagonista de los receptores de la CCK para el uso de la presente invención se puede llevar a cabo con métodos bien conocidos por el médico experto, entre ellos la polisomnografía.

Los receptores de la CCK son receptores acoplados a proteínas G que se fijan a miembros de la familia de hormonas peptídicas de la colecistocinina (CCK). Tal y como se usa en el contexto de la presente invención, un receptor de CCK pretende incluir uno o varios subtipos de receptores B de la CCK bien conocidos en la técnica. Véase Pisegna et al. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189 (1): 296-303; de Weerth et al (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 194(2): 811-818; Lee et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268 (11): 8164-8169; y los n.º de acceso de GENBANK NP_795344 y NP_000721. El receptor B de la CCK es un receptor de gastrina de tipo B, que tiene una elevada afinidad por los dos análogos, sulfatado y sin sulfatar, de la CCK y se encuentra principalmente en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo. El antagonista de los receptores de la CCK presenta actividad contra un receptor B de la CCK.

Los antagonistas de los receptores B de la CCK comprenden CR2945; YM022; itriglumida; L-740.093; L-365.260; L-156.586; LY-262.691; ureidoacetamidas (RP 69758, RP 72540, RP 73870); tetronotiodina; análogos peptídicos (CI-1015 y CI-988); YF476; A-63387 y GV150013X. Otros antagonistas de los receptores de la CCK comprenden espiroglumida; CR2622; L-365.260; L-708.474; L-368.730; L-369.466; L-736.380; FR175985; FR196979; CP212.454; CP310.713; GV191869X; GV199114X; S-0509; DA-3934; D51-9927; LY-202769; CAM1189; JB93182; y AG-041R.

Los expertos en la técnica también reconocerán que respecto a las sustancias descritas en la presente memoria, tales sustancias pueden contener un centro de quiralidad. Así pues, tales sustancias pueden existir como enantiómeros diferentes o como mezclas enantioméricas. Está contemplado por la presente invención el uso de cualquier enantiómero solo o contenido dentro de una mezcla enantiomérica con uno o varios estereoisómeros.

Tal y como de demuestra en la presente memoria, puede determinarse la eficacia de un antagonista concreto de la CCK a la hora de prevenir o mejorar un problema respiratorio relacionado con el sueño al evaluar si el antagonista inhibe la expresión de las apneas espontáneas durante el sueño paradójico o rápido (fase REM: movimientos oculares rápidos) y durante el sueño lento (fase NO REM o NREM: movimientos oculares lentos) en los animales que se mueven con libertad.

Los estudios anteriores sobre el efecto de la serotonina o de los análogos de la serotonina sobre la respiración en varios modelos de animales anestesiados han puesto de manifiesto respuestas incoherentes. Por ejemplo, se ha visto que la administración de serotonina ocasiona un incremento de la frecuencia respiratoria con una disminución del volumen corriente en los conejos, pero el volumen corriente se incrementa en los perros (Bisgard et al, (1979) *Respir. Physiol.* 37: 61-80; Zucker & Cormish (1980) *Circ. Res.* 47: 509-515; Matsumoto (1981) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 254: 282-292). En los estudios con gatos, la administración de serotonina produjo una hiperventilación que a veces iba precedida por apnea (Jacobs & Comroe (1971) *Circ. Res.* 29: 145-155; Black et al. (1972) *Am. J. Physiol.* 223: 1097-1102) o apnea inmediata seguida de una respiración rápida y superficial (Szereda-Przestaszewska & Wypych (1995) *Respir. Physiol.* 101: 231-237). La administración intravenosa de serotonina, 2-metil-5-hidroxitriptamina o una dosis alta de α -metil-5-hidroxitriptamina (un agonista del receptor 2 de la 5-hidroxitriptamina) a ratas anestesiadas produjo la apnea inmediata con una duración que dependía de la dosis del fármaco; un efecto que se bloqueó mediante la sección transversal bilateral del par de nervios neumogástricos por encima del ganglio inferior del nervio neumogástrico (Yoshioka et al (1992) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260: 917-924).

Estos estudios revelaron que la actividad en los receptores de la serotonina puede iniciar la apnea refleja, una terminología que se refiere a la interrupción del esfuerzo respiratorio producido por la activación de determinados reflejos de los nervios craneales. Un ejemplo clásico es el llamado reflejo de inmersión, en el cual la estimulación de las fibras del nervio trigémino con agua fría en la cara o la mucosa nasal produce una apnea que consigue impedir la aspiración de líquidos. El reflejo de Hering-Brueur es una apnea producida por el inflado de los pulmones, y sirve para proteger contra la lesión por sobreinflado. Los receptores de las vías aéreas superiores pueden desencadenar la apnea en respuesta a la inhalación de gases nocivos. Estas últimas dos formas de la apnea refleja están mediadas por las fibras aferentes de los nervios neumogástricos. Los hallazgos de Yoshioka et al. ((1992) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 260: 917-924) sugieren que los nervios neumogástricos también son necesarios para que la serotonina intravascular provoque la apnea refleja. Las neuronas sensoriales neumogástricas, que tienen sus cuerpos celulares en los ganglios inferiores del nervio neumogástrico, llevan la información al cerebro desde los muchos receptores distribuidos por los pulmones y la pared del tórax. La CCK endógena, un octapéptido sulfatado, es un potente activador de las neuronas sensoriales de los nervios neumogástricos. La aplicación de la CCK a las células aisladas de los ganglios inferiores del nervio neumogástrico produce en las neuronas aferentes la despolarización dependiente de la concentración (Widdop et al. (1994) *J. Auton. New Syst.* 46: 65-73) y las curvas de respuesta a la concentración de las células ganglionares aisladas se desplazan a la derecha (a saber, se necesita una mayor concentración de CCK para conseguir un efecto equivalente) con concentraciones bajas de los antagonistas de los receptores de la CCK. Se han identificado funcionalmente dos clases generales de receptores de la CCK, los receptores A de la CCK y los receptores B de la CCK. El fármaco devazepida, un antagonista de los receptores A de la CCK, es muy potente a la hora de bloquear la despolarización inducida por la CCK que sufren las neuronas de los ganglios inferiores del nervio neumogástrico (Widdop et al., (1994) *supra*). Y a la inversa, es menos potente el antagonista de los receptores B de la CCK LY-365.260. Estos hallazgos podrían explicar el bloqueo de la apnea refleja dependiente del nervio neumogástrico.

Tal y como se contempla en la presente memoria, cualquier antagonista de los receptores B de la CCK que interfiere con la actividad de la CCK endógena puede utilizarse como tratamiento eficaz para los problemas respiratorios relacionados con el sueño. Sin querer decantarse por ninguna teoría, se cree que un mecanismo para este efecto es la interferencia con la activación de las neuronas sensoriales del neumogástrico debida a la CCK endógena. Sin embargo, también se encontró que los antagonistas de la CCK también protegen contra la apnea espontánea relacionada con el sueño. Este resultado fue inesperado, ya que se sabe que la apnea refleja del nervio neumogástrico y la apnea del sueño son diferentes. La apnea refleja se produce debido a un estímulo externo (p. ej., aspiración de un cuerpo extraño o de líquido, inhalación irritante o inflado en exceso de los pulmones), tanto en los individuos despiertos como en los dormidos, mientras que la apnea del sueño se produce de manera espontánea y específica durante el sueño.

De acuerdo con el presente antagonista de los receptores B de la CCK para el uso en un sujeto (p. ej., humano o animal de compañía, zoológico o agrícola) diagnosticado con un problema respiratorio relacionado con el sueño, se le administra un antagonista de los receptores B de la CCK, o una composición farmacéutica que contiene dicho antagonista, en una cantidad eficaz para impedir o mejorar tales problemas. Por lo general, las composiciones farmacéuticas contienen la sustancia activa en mezcla con uno o varios vehículos o excipientes adecuados, en donde la composición farmacéutica se formula sobre la base de la vía de administración pretendida, del formato de administración y de la dosis deseada. Véase, p. ej., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Alfonso R. Gennaro, editor, 20.^a ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

El vehículo o excipiente principal en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Un vehículo o excipiente adecuado puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente complementado con otros materiales habituales en las composiciones para la administración parenteral. El tampón salino neutro o la solución salina mezclada con seroalbúmina son otros vehículos de ejemplo. Las composiciones farmacéuticas pueden contener tampón Tris con un pH de aproximadamente 7,0 a 8,5, o tampón de acetato con un pH de aproximadamente 4,0 a 5,5, que además puede incluir sorbitol o un sustituto adecuado del mismo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse para la conservación mediante la mezcla de la composición seleccionada por tener el grado deseado de pureza, con agentes de formulación opcionales en forma de una torta liofilizada o de una solución acuosa. Además, las composiciones se pueden formular como un liofilizado con los excipientes adecuados, tal como sacarosa.

Los materiales de formulación aceptables preferiblemente no son tóxicos para los destinatarios en las dosis y concentraciones empleadas. La composición farmacéutica puede contener materiales de formulación que modifican, mantienen o preservan su pH, osmolaridad, viscosidad, transparencia, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de la disolución o de liberación, adsorción o penetración de la composición. Los materiales de formulación adecuados incluyen aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparragina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); voluminadores (tales como manitol o glicina); quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, β -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina); sustancias de relleno; monosacáridos, disacáridos y otros glúcidos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas); colorantes, aromatizantes y diluyentes; emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de baja masa molecular; contraiones formadores de sales (tales como sodio);

conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol de fenetilo, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); solventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); glúcidos polialcohólicos (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o humectantes (tales como PLURONICS, PEG, ésteres de sorbitano, polisorbato tales como 5 polisorbato 20 y polisorbato 80, TRITON, trimetamina, lecitina, colesterol o tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente cloruro de sodio o cloruro de potasio, manitol o sorbitol); vehículos para administración; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos.

Las vías de administración pueden ser por cualquier medio, entre ellas oral, intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, 10 intramuscular, transdérmica, inhalado o mediante otras vías de administración; también pueden utilizarse minibombas osmóticas y gránulos de liberación programada u otras formas de administración por liberación prolongada. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inyección de bolo o continuamente mediante venoclisis, o mediante un dispositivo para implantación. Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse localmente a través de la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado en el cual 15 se ha absorbido o encapsulado el antagonista deseado. Cuando se utiliza un dispositivo para implantación, el dispositivo se puede implantar en cualquier tejido u órgano adecuado, y la liberación del antagonista deseado puede ser mediante difusión, bolo de liberación programada o administración continua. La única limitación para la vía de administración de acuerdo con el antagonista de los receptores B de la CCK para el uso de esta invención es que la vía de administración da lugar a la administración final de la sustancia farmacológica al receptor adecuado.

20 Cuando se contempla la administración parenteral, la composición farmacéutica para el uso en esta invención puede ser en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos que contiene el antagonista deseado en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para la inyección parenteral es el agua destilada estéril. La preparación puede implicar la formulación del antagonista deseado en un vehículo, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (tal como ácido 25 poliláctico o ácido poliglicólico), perlas o liposomas, para proporcionar una liberación controlada o continua del antagonista. La formulación con el ácido hialurónico también puede tener el efecto de favorecer la duración continua en la circulación.

Un antagonista para el uso de la invención también se puede formular como un polvo seco para inhalación, o como una solución para inhalación con un propulsor para la administración del aerosol, tal como mediante nebulización. La 30 administración pulmonar se describe adicionalmente en la solicitud de PCT n.º PCT/US94/001875.

También se contempla la administración oral, en la que se formula un antagonista de la invención con o sin un vehículo habitualmente utilizado en la composición de las formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. Se puede diseñar una cápsula que libere el ingrediente activo de la formulación en el punto del tubo 35 digestivo en el que se la biodisponibilidad es máxima y se disminuye al mínimo la degradación presistémica. También se pueden emplear otros agentes tales como diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, disgregantes de comprimidos y aglutinantes.

Los comprimidos se formulan por lo general mediante la mezcla de una cantidad eficaz de un antagonista tal y como el descrito en la presente memoria con uno o más excipientes no tóxicos que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Los excipientes adecuados incluyen diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato 40 o bicarbonato de sodio, lactosa, o fosfato de calcio; o aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; o lubricantes tales como estearato, ácido esteárico o talco.

A los expertos en la técnica les resultan evidentes otras composiciones farmacéuticas, entre ellas las formulaciones que incluyen los antagonistas adecuados de los receptores de la CCK tal y como los descritos en la presente memoria en las formulaciones de administración continua o controlada. Los expertos en la técnica también conocen 45 las técnicas para formular una serie de medios de administración continua o controlada, tales como los vehículos liposómicos, las micropartículas bioerosionables o las perlas porosas y las inyecciones de liberación prolongada. Véase la solicitud de patente internacional PCT n.º PCT/US93/00829, que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la administración de composiciones farmacéuticas. Las preparaciones de liberación continua pueden incluir matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos conformados, p. ej., 50 películas, o microcápsulas, poliésteres, hidrogeles, polilactidas (patente de los EE.UU. n.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y γ -etil-L-glutamato (Sidman et al., (1983) *Biopolymers* 22: 547-556), poli(2-hidroxiethylmetacrilato) (Langer et al., (1981) *J. Biomed. Mater. Res.* 15: 167-277; Langer (1982) *Chem. Tech.* 12: 98-105), acetato de etilenvinilo o ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico (EP 133.988). Las composiciones de liberación continua también pueden incluir los liposomas, que pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la 55 técnica. Véase, p. ej., Eppstein et al. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 3688-3692.

Las composiciones farmacéuticas para el uso *in vivo* son típicamente estériles. En determinadas realizaciones, esto puede llevarse a cabo por filtración a través de membranas de filtración estériles. En otras realizaciones, cuando la composición está liofilizada, la esterilización puede llevarse a cabo bien antes o bien después de la liofilización y de la reconstitución. Una vez que se ha formulado una composición farmacéutica, se puede conservar en viales estériles 60 como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o como un polvo deshidratado o liofilizado. Tales

formulaciones se pueden conservar bien en una forma lista para usar o bien en una forma (p. ej., liofilizada) que se reconstituye antes de la administración.

También se describen kits para producir una unidad de administración de dosis única. Tales kits pueden contener tanto un primer envase que tiene un antagonista seco tal y como se describe en la presente memoria y un segundo envase que tiene una formulación acuosa, que incluye jeringuillas de una y de varias cámaras previamente rellenas (p. ej., jeringuillas con líquido, jeringuillas PC-LYO o jeringuillas sin aguja).

Una cantidad eficaz de un antagonista para el uso de la invención a emplear terapéuticamente dependerá del contexto terapéutico y de los objetivos. El experto en la técnica apreciará que el nivel de dosificación adecuado para el tratamiento, de acuerdo con determinadas realizaciones, variará, en parte, según el antagonista administrado, la indicación para el cual se está utilizando el antagonista, la vía de administración y el tamaño (masa corporal, superficie corporal o tamaño del órgano) y/o la condición (la edad y la salud general) del sujeto. De acuerdo con el presente antagonista de los receptores B de la CCK para el uso, la prevención o la mejora de un problema respiratorio relacionado con el sueño suele tener el resultado clínico de retrasar o prevenir los episodios apnéicos o de disminuir el número, frecuencia o duración de los episodios apnéicos. Un médico puede valorar la dosis y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. La dosis típica oscila de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta aproximadamente 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente.

La frecuencia de la dosis dependerá de los parámetros farmacocinéticos de un antagonista como el descrito en la presente memoria en la formulación. Un médico administra el antagonista hasta que se alcanza una dosis que consigue el efecto deseado. Como tal, el antagonista puede administrarse como una dosis única, o como dos o más dosis (que pueden o no contener la misma cantidad del antagonista deseado) a lo largo del tiempo, o como una venoclisis continua mediante un dispositivo para implantación o catéter. Los refinamientos adicionales hacia el establecimiento de una dosis adecuada los hacen sistemáticamente los expertos en la técnica. La dosis adecuada también puede averiguarse mediante el uso de datos adecuados de respuesta a la dosis.

La administración a un sujeto que necesita tal tratamiento se puede llevar a cabo inmediatamente antes de dormir o en cualquier momento antes de dormir con las formas farmacéuticas de liberación lenta o de liberación retardada que se requieran según las circunstancias. El efecto de tal tratamiento será el alivio, la mejora, la suspensión y/o el cese, en el sujeto, del problema o problemas respiratorios relacionados con el sueño.

Los antagonistas de los receptores B de la CCK para el uso de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con una o varias sustancias terapéuticas, en particular, en combinación con otras sustancias para tratar los trastornos del sueño o los problemas respiratorios relacionados con el sueño. En algunas realizaciones, el antagonista de la invención se coadministra (a saber, simultánea o consecutivamente) con compuestos inductores del sueño o barbituratos. En otras realizaciones, el antagonista de la invención se administra en combinación con al menos otra sustancia terapéutica para el problema respiratorio relacionado con el sueño, entre ellos, agonistas del receptor de la serotonina, antagonistas del receptor de la serotonina, promotores de la liberación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, combinación de inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina, antagonistas del receptor de glutamato, inhibidores de la liberación de glutamato, promotores de la recaptación de glutamato y de sustancias canabimiméticas, entre ellas agonistas del receptor de canabinoides, promotores de canabinoides, inhibidores del transporte membranario de los canabinoides e inhibidores de la degradación de los endocannabinoides, o combinaciones de los mismos.

Por consiguiente, una realización de la presente invención abarca el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK. Otra realización abarca el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK junto con actividad inhibitora selectiva de la recaptación de serotonina (ISRS) o actividad inhibitora de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), o ambas. Otra realización abarca el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK junto con un agonista del receptor de la serotonina. Otra realización abarca el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK junto con un antagonista de los receptores de la serotonina. Una realización más abarca el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK junto con un promotor de la liberación de serotonina. Aún otra realización da a conocer el uso de una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK junto con bien un agonista del subtipo 1 de receptores de canabinoides o bien un agonista del subtipo 2 de receptores de canabinoides, o ambos. Aún en otra realización, una única sustancia o una combinación de sustancias que tienen actividad antagonista del subtipo B de receptores de la CCK se utiliza junto con un inhibidor de la degradación de los endocannabinoides (p. ej., un inhibidor de la amida hidrolasa de ácidos grasos) o un inhibidor del transporte membranario. Se contempla que pueda utilizarse cualquier combinación de sustancias y cualquier número de sustancias junto con un antagonista de los receptores B de la CCK de la presente invención. A modo de otro ejemplo ilustrativo, una politerapia puede incluir un antagonista de los receptores B de la CCK, una combinación de inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina, y un inhibidor de la degradación de los endocannabinoides.

Los agonistas del receptor de la serotonina de ejemplo incluyen 8-OH-DPAT, almotriptán, sumatriptán, L694247 (2-[5-[3-(4-metilsulfonilamino)encil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-33 1H-indol-3-il]etanamina, tegaserod, buspirona, ainitidán, zalospirona, ipsapirona, gepirona, zolmitriptán, elitriptán, naratriptán, frovatriptán, rizatriptán, α -Me-5-HT, BW723C86 (hidrocluro de 1-[5-(2-tienihetoxi)-1H-3-indolil]propan-2-amina), MCPP (m-clorofenilpiperazina), MK-212, bufotenina, 1-(*m*-trifluorometilfenil)-piperazina, N,N-dimetil-5-metoxitriptamina, quipazina, venlafaxina, bifeprunox, donitriptán y otros agonistas de la serotonina.

Antagonistas del receptor de la serotonina de ejemplo incluyen ondansetrón (GR38032F), ketanserina, risperidona, ciproheptadina, clozapina, metisergida, granisetrón, mianserina, ritanserina, cinanserina, LY-53.857, metergolina, LY-278.584, metiotepina, p-NPPL, NAN-190, piperazina, SB-206553, SDZ-205.557, 3-tropanil-indol-3-carboxilato, metioduro de 3-tropanil-indol-3-carboxilato y otros antagonistas del receptor de la serotonina.

Los antagonistas del receptor del glutamato de ejemplo incluyen D-AP5 (D(-)-2-amino-5-fosfonopentanoato), CGS19755 (ácido 4-fosfometil-2-piperidincarboxílico), CGP37849 (ácido D,L-(E)-2-amino-4-metilfosfeno-3-pentanoico), LY233053 (ácido cis-(±)-4-(2H-tetrazol-5-il)metil-piperidina-2-carboxílico), AIDA (ácido (1-aminoindan-1,5(RS)-dicarboxílico), (S)-(+)-CBPG ((s-(+)-2-(3'-carboxi-biciclo(1.1.1.)pentil)glicina), CPCCOEt (ciclopropan(b)cromen-1a-carboxilato), EGLU ((s)-(α)-etilglutamato), LY307452 (ácido 2s,4s-2-amino-4-(4,4-difenilbut-1-il)pentan-1,5-dioico), LY341495 (ácido 2s-2-amino-2-(1s,2s-2-carboxi-ciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il)propanoico), PCCG-4 ((2s,1's,2's,3'R)-2-(2'-carboxi-3'-fenilciclopropil)glicina), 4-CPG (4-carboxifenilglicina), memantina y amantadina.

Inhibidores de la liberación del glutamato de ejemplo incluyen lamotrigina, BW1003C87, riluzol, isoguvacina, muscimol, THIP, ácido piperadina-4-sulfónico, flunitrazepam, zolpidem, abecarnilo, ZK93423, L-baclofeno, CGP27492, piracetam, prograbida y CGP35024.

Promotores de la recaptación del glutamato de ejemplo incluyen el zonisamida.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina de ejemplo incluyen fluoxetina, norfluoxetina, R(+)-fluoxetina, S(-)-fluoxetina, paroxetina, zimelidina, pirandamina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, ORG6582, p-bromo EXP561, LM5008, sertralina y otros inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Inhibidores de la recaptación de la noradrenalina de ejemplo incluyen desipramina, nortriptilina, reboxetina, nisoxetina, atomoxetina, LY 139603 (tomoxetina) y otros inhibidores de la recaptación de la noradrenalina.

Inhibidores combinados de la recaptación de serotonina/noradrenalina de ejemplo incluyen venlafaxina, milnaciprán, duloxetina, pregabalina, LY248686, estratera y otros inhibidores combinados de la recaptación de serotonina/noradrenalina.

Sustancias canabimiméticas de ejemplo incluyen agonistas del receptor de los cannabinoides, entre ellos araquidonil-2'-cloroetilamida, araquidonilciclopropilamida, metanandamida, L-759633, L-759656, JWH-133, Hu-308 y palmitoiletanolamida, 9-tetrahidrocanabinol, 8-tetrahidrocanabinol, HU-210, CP55940, 2-araquidonoilglicerol, anandamida, dexanabinol, nabilona, levonantradol y N-(2-hidroxi)etilhexadecanoamida; endocannabinoides, entre ellos oleamida, linoleoiletanolamida y oleoiletanolamida; inhibidores de la degradación de los endocannabinoides, entre ellos fluoruro de fenilmetilsulfonilo, fluoruro de palmitilsulfonilo, fluoruro de estearilsulfonilo, fluorofosfonato de metilaraquindonilo, 2-octil- γ -bromoacetoacetato, ibuprofeno, ketorolaco y flurdiprofeno y O-1887; e inhibidores del transporte membranario de endocannabinoides, entre ellos AM404, VDM11 y arvanilo.

El antagonista de los receptores B de la CCK para el uso de la invención puede administrarse en coformulación con estas otras sustancias o alternativamente se pueden preparar composiciones farmacéuticas independientes y administrarlas de acuerdo con la descripción de la invención. En determinadas realizaciones, la coadministración abarca el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que muestran antagonismo con los receptores B de la CCK en combinación con un agonista para, o bien los receptores 5-hidroxitriptamina-1, o bien los 5-hidroxitriptamina-2, o bien ambos. En otras realizaciones, la coadministración engloba el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que muestran antagonismo en los receptores B de la CCK en combinación con un agonista para los receptores de, o bien 5-hidroxitriptamina-1, o bien 5-hidroxitriptamina-2, o bien ambos. En las realizaciones desarrolladas para el uso de uno o más agonistas de la serotonina, se contempla que la sustancia o la combinación de sustancias muestre sólo acciones serotoninérgicas centrales o alternativamente muestre solo acciones sobre los 5-hidroxitriptamina-2 centrales. De acuerdo con otra realización, se utiliza una sustancia o una combinación de sustancias, en donde el antagonista de los receptores de la CCK muestra sólo acciones periféricas mientras que el agonista de la serotonina muestra sólo acciones centrales.

En otra realización, la coadministración abarca el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que muestran antagonismo en los receptores B de la CCK en combinación con una sustancia canabimimética. Aún en otras realizaciones, la coadministración abarca el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que muestran antagonismo sobre los receptores B de la CCK en combinación con una sustancia canabimimética. En las realizaciones desarrolladas para el uso de una o varias sustancias canabimiméticas, se contempla que la sustancia sea un agonista del receptor CB1 de cannabinoides, un agonista del receptor CB2 de cannabinoides, un agonista no selectivo del receptor de cannabinoides, un endocanabinoide, un inhibidor de la degradación de los cannabinoides, un

inhibidor del transporte membranario de los endocannabinoides, o un precursor canabinoide o profármaco o ambos.

Aún en otra realización, la coadministración abarca el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que tienen la capacidad de inducir la liberación de serotonina y/o noradrenalina en el sistema nervioso central en combinación con un antagonista de los receptores B de la CCK. De acuerdo con esta realización, se contempla que
5 dichas sustancias tengan la capacidad de inducir la liberación de serotonina y/o noradrenalina en el sistema nervioso central y solo posean efectos antagonistas periféricos. Aún en otras realizaciones, la coadministración abarca el uso de una sustancia o una combinación de sustancias que tienen la capacidad de inhibir la recaptación de la serotonina y/o noradrenalina en combinación con un antagonista de los receptores B de la CCK.

Los siguientes ejemplos ilustran el análisis de los efectos de la administración del antagonista de los receptores de la
10 CCK, y en particular la capacidad que tienen estos antagonistas para ocasionar la supresión de las apneas espontáneas durante el sueño NO REM y en particular durante la fase REM del sueño. Los ejemplos siguientes también ilustran el análisis de la capacidad de los agonistas de CCK para inducir la expresión de la apnea espontánea, y la capacidad que los antagonistas de la CCK tienen para bloquear este efecto. Los ejemplos siguientes describen además los perfiles farmacológicos más idóneos para las sustancias en monoterapia o las
15 combinaciones de sustancias para prevenir o mejorar con éxito los problemas respiratorios relacionados con el sueño.

La invención se describe con más detalle mediante los ejemplos que vienen a continuación.

Ejemplo 1: modelo animal

Este ejemplo describe cómo se preparan los animales experimentales para el tratamiento con los antagonistas de
20 los receptores de la CCK, solos o en combinación con otras sustancias, y las posteriores anotaciones y evaluaciones fisiológicas.

Se mantuvieron las ratas Sprague-Dawley macho adultas (Sasco-King, Wilmington, MA), habitualmente 8 por grupo experimental con un peso medio de 300 g, en un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad durante una semana. Los animales se alojan en jaulas individuales y se les da acceso ilimitado a la comida y al agua. Después
25 de una semana de aclimatación, los animales se someten a las intervenciones quirúrgicas que se indican a continuación.

Los animales aclimatados se anestesian con una mezcla de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) a un volumen de 1 ml/kg de masa corporal para implantarles los electrodos corticales para la grabación del electroencefalograma (EEG) y de los electrodos en el músculo del cuello para la grabación del electromiograma (EMG). La superficie del
30 cráneo se expone quirúrgicamente y se limpia con una solución de peróxido de hidrógeno al 20% seguido de una solución de alcohol isopropílico al 95%. Se aplica posteriormente una solución dental de fluoruro de sodio (FLURAGEL; Saslow Dental, Mt. Prospect, IL) para endurecer el cráneo por encima de la corteza parietal y se deja puesta durante 5 minutos. A continuación se retira la mezcla de fluoruro que está encima de la corteza parietal del cráneo. Los electrodos del EEG, que consisten en cuatro tornillos de cabeza hexagonal para metales de acero inoxidable,
35 que tienen cables unidos a ellos, se insertan en el cráneo para alcanzar la duramadre situada por encima de la corteza parietal. Se aplica una fina capa de cemento de resina JUSTI (Saslow Dental, Mt. Prospect, IL) para cubrir la cabeza de los tornillos (de los tornillos implantados en el cráneo) y la zona circundante de cráneo para favorecer aún más la adhesión del implante. Los electrodos del EMG, que consisten en dos alambres con forma de bola, se insertan en la musculatura bilateral del cuello. Todos los cables (a saber, los cables del EEG y del EMG) se sueldan
40 a un conector miniatura (39F1401; Newark Electronics, Schaumburg, IL). Por último, todo el montaje se fija en el cráneo con cemento dental.

Tras la intervención quirúrgica, se deja que todos los animales se recuperen durante una semana antes de tomar notas del sueño y de la respiración.

Ejemplo 2: registro fisiológico y eliminación de las apneas

45 Este ejemplo describe los métodos de registro fisiológico utilizados en los animales de control y tratados, y la interpretación de los resultados obtenidos de la administración de un antagonista de CCK.

Los parámetros fisiológicos de cada animal preparado como está descrito en la presente memoria se anotan de dos a cinco veces en orden aleatorio, en donde las anotaciones de cada animal están espaciadas al menos por 3 días. Quince minutos antes de cada anotación, el animal recibe una inyección sistémica (1 ml/kg por bolo intraperitoneal)
50 de disolución salina (control) o de una dosis activa de un tratamiento farmacológico.

La respiración se graba colocando cada animal, sin atar, dentro de un pletismógrafo de una sola cámara (PLYUN 1 R/U; Buxco Electronics, Sharon, CT; dimensiones en pulgadas 6 x 10 x 6) ventilado con un flujo de indirecto de aire fresco externo a una velocidad de 2 litros/minuto. Se utiliza un cable enchufado al conector del animal y que pasa a través de un puerto sellado para recoger la actividad bioeléctrica desde el implante de la cabeza. La respiración, la
55 actividad del EEG y la actividad del EMG se visualizan en un monitor de vídeo y se digitalizan simultáneamente 100 veces por segundo, y se almacenan en el disco de un ordenador (Experimenter's Workbench; Datawave

Technologies, Longmont, CO).

Los estados de sueño y vigilia se evalúan con un programa informático convencional (Benington et al., (1994) *Sleep* 17: 28-36) que analiza las señales del EEG biparietal y del EMG nucal en intervalos de 10 s. El programa informático discrimina el estado de vigilia (V) como un EEG de poca amplitud y de alta frecuencia con un tono electromiográfico concomitante elevado, el sueño NO REM por el incremento de la actividad en uso y teta junto con una disminución del tono del EMG, y el sueño REM un menor índice de actividad de delta por teta y ausencia del tono del EMG. La eficacia del sueño se mide como el porcentaje de intervalos grabados totales representados como sueño NO REM o sueño REM.

Se utiliza un modelo fisiológico animal aceptado de apnea espontánea del sueño en las ratas (véase Radulovacki & Carley (2002) En: *Sleep-Related Breathing Disorder. Experimental Models and Therapeutic Potential* (Carley & Radulovacki, eds.) Marcel Dekker: Nueva York, págs. 3-16) para evaluar el efecto de los fármacos a analizar. Más específicamente, las apneas del sueño, definidas como el cese del esfuerzo respiratorio durante al menos 2,5 s, se puntúan en cada sesión de grabación y se asocian a la fase del sueño en la que se producen (a saber, sueño NO REM o sueño REM). El requisito de duración de 2,5 s representa la «omisión» de al menos dos respiraciones, lo que es por lo tanto análogo al requisito de una apnea de 10 s de duración en los humanos, lo que también corresponde a la omisión de dos a tres respiraciones. Los episodios detectados representan apneas centrales, ya que la disminución de la ventilación asociada a las vías aéreas obstruidas u ocluidas generaría un incremento de la señal pletismográfica en vez de una pausa. Se determinó el índice de la apnea (IA), definido como las apneas por hora en una fase, para el sueño NO REM y el sueño REM por separado. Los efectos de la fase del sueño (NO REM frente a REM) y de la inyección (control frente a dosis del fármaco problema activo) se analizan por ANOVA con medidas repetidas. Las múltiples comparaciones se controlan con la prueba de Fisher de la diferencia menos significativa protegida (PLSD, por su nombre en inglés). Además, la cronología y el volumen de cada respiración se puntúan mediante análisis automático (Experimenter's Workbench; Datawave Technologies, Longmont, CO). Para cada animal se computan la media de la frecuencia respiratoria (FR) y de la ventilación por minuto (VM) durante la vigilia (V) a través de la grabación de control de 6 horas y se utiliza como referencia para normalizar la respiración durante el sueño y durante la administración del fármaco activo en ese animal. También se realiza un ANOVA de un factor mediante análisis no paramétrico (Friedman). Las conclusiones con los ANOVA paramétrico y no paramétrico eran equiparables en todos los casos.

Los resultados que produce la administración del antagonista de los receptores de la CCK sobre la frecuencia de las apneas por hora de sueño NO REM y de sueño REM durante las 6 horas de grabación poligráfica que muestran una supresión significativa ($p < 0,05$) son indicativos de su eficacia contra la apnea del sueño y contra otros problemas respiratorios relacionados con el sueño. De acuerdo con esta estrategia, la devazepida, un antagonista de los receptores A de la CCK (como referencia), la lorglumida, un antagonista de los receptores A de la CCK (como referencia) y el L-365.260, un antagonista de los receptores B de la CCK, muestran una eficacia dependiente de la dosis contra la apnea del sueño.

Además, mediante la estrategia que se describe más arriba, las grabaciones del sueño y de la respiración (pletismógrafo) se obtuvieron en cinco momentos (separados por un mínimo de 3 días) en las ratas que reciben una inyección de control (DMSO i.p. a 1 ml/kg) o 0,005, 0,05, 0,5 o 5,0 mg/kg de CR2945, un antagonista de los receptores B de la CCK (en DMSO). La secuencia de inyecciones se aleatorizó en cada animal y el sueño se representó en intervalos de 10 segundos, en donde las apneas (pausas $> 2,0$ s) se asociaron a la fase del sueño en la que aparecen y de acuerdo con la presencia (posterior al suspiro, PS) o ausencia (espontánea, EP) de un suspiro inmediatamente antes. Se observó que la arquitectura del sueño no cambió desde el nivel basal con ninguna dosis de CR2945, un antagonista de los receptores B de la CCK ($p > 0,1$ para el % de V, % de NO REM y % de REM para cada dosis frente al control). El índice de la apnea EP se redujo al 42% y al 31% del valor del placebo con las dosis de 0,5 y 5,0 mg/kg, respectivamente ($p < 0,03$ para cada una), pero la duración de la apnea no se vio afectada por ninguna dosis ($p = 0,7$). Se observaron reducciones similares para el índice de la apnea EP de NO REM ($p < 0,05$ para 0,5 y 5,0 mg/kg). El índice de la apnea EP de REM se redujo significativamente con las cuatro dosis analizadas de CR2945, un antagonista de los receptores B de la CCK, ($p < 0,04$ para cada una). Así pues, la frecuencia de la expresión de la apnea central espontánea se redujo significativamente en todas las fases del sueño en las ratas que recibieron una inyección sistémica de CR2945, un antagonista de los receptores B de la CCK. Así pues, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden utilizar otros antagonistas de los receptores de la CCK de acuerdo con las reivindicaciones para prevenir o mejorar los problemas respiratorios relacionados con el sueño. Además, los expertos en la técnica también reconocerán que los resultados que se obtienen con este modelo animal se pueden correlacionar fácilmente con otros mamíferos, en especial con los primates (p. ej., humanos).

55 **Ejemplo 3: inducción y supresión de las apneas del sueño**

Este ejemplo describe la interpretación de los resultados que se pueden obtener de animales experimentales tratados primero con la administración del agonista de CCK y luego con la administración del antagonista de los receptores de la CCK.

La administración de los antagonistas de CCK o de los agonistas de CCK solos o en combinación para producir respuestas respiratorias en los animales anestesiados se realiza tal y como se describe en la presente memoria. Un

incremento de la frecuencia de las apneas del sueño tras un agonista de CCK y un bloqueo de este efecto mediante el tratamiento con un antagonista de CCK es indicativo de la eficacia terapéutica del antagonista a la hora de tratar la apnea del sueño y otros problemas respiratorios relacionados con el sueño.

- 5 En conjunto, la exacerbación de la apnea espontánea durante el sueño producida por los agonistas de CCK administrados periféricamente y un bloqueo de este efecto mediante los antagonistas de CCK indican que la CCK tiene una función fisiológica en la regulación de la respiración y en la eficacia terapéutica del tratamiento de la apnea del sueño con los antagonistas de CCK de acuerdo con las reivindicaciones.

Ejemplo 4: supresión de las apneas del sueño mediante un antagonista de CCK en combinación con una segunda sustancia

- 10 La administración de los antagonistas de CCK solos y en combinación con otras sustancias (p. ej., que incluyen agonistas de la serotonina, canabimiméticos, ISRS o IRSN) para producir respuestas respiratorias en los animales anestesiados se realiza tal y como se describe en la presente memoria. Se utiliza el análisis isoblográfico como un estándar aceptado, reconocido por la técnica y definitorio, para detectar y caracterizar las interacciones entre fármacos (Luszczki & Cmczwar (2003), *Epilepsy Res.* 56: 27-42). Se ha propuesto un «índice de interacción»
- 15 (Tallarida (2002) *Pain* 98: 163-168) para cuantificar la sinergia farmacológica, y este índice es también útil para caracterizar la sinergia cuando uno de los dos compuestos carece de eficacia cuando está solo (p. ej., un ISRS, véase Kraiczi et al. (1999) *Sleep* 22: 61-66). El análisis isoblográfico y el índice de interacción se basan en la estimación estadística de la DE_{50} . Así pues, es importante que los los ensayos preclínicos sean poderosos para medir con confianza una reducción del 50% en la expresión de la apnea. Para esta forma de determinación de la
- 20 eficacia, los cambios dependientes de la dosis en la expresión de la apnea del sueño se determinan para cada sustancia (a saber, el antagonista de CCK y la segunda sustancia) por separado y combinados en distintas proporciones.

- Una disminución de la frecuencia de las apneas del sueño tras la administración de alguna formulación (que contiene una o una combinación de los antagonistas de los receptores de la CCK de acuerdo con las
- 25 reivindicaciones por separado o en combinación con agonistas de la serotonina, canabimiméticos, ISRS o IRSN tal y como se describe más arriba) es indicativo de la eficacia terapéutica de la formulación para tratar la apnea del sueño y otros problemas respiratorios relacionados con el sueño. En particular, una combinación deseable de sustancias muestra una mayor supresión de las apneas que cualquier sustancia por separado, o la supresión equivalente de las apneas a dosis más bajas que cualquier sustancia por separado.

30 **Ejemplo 5: supresión o prevención de las apneas del sueño**

Tal y como se indica en los ejemplos anteriores, la CCK desempeña una función importante en la génesis de la apnea. Más en particular, los ganglios inferiores de los nervios neumogástricos parecen ser una diana crucial para los antagonistas de los receptores B de la CCK.

- Por consiguiente, a la vista de lo anterior, los problemas respiratorios relacionados con el sueño (síndrome de apnea
- 35 del sueño, apnea del lactante, respiración de Cheyne-Stokes, síndromes de hipoventilación relacionados con el sueño) se pueden prevenir o suprimir con eficacia mediante la administración sistémica de fármacos que muestran antagonismo sobre los receptores B de la CCK de acuerdo con las reivindicaciones, solos o en combinación.

- El tratamiento eficaz para la prevención o supresión de los problemas respiratorios relacionados con el sueño puede incluir la administración sistémica y local de uno o una combinación de antagonistas de los receptores B de la CCK
- 40 de acuerdo con las reivindicaciones. Tales antagonistas de los receptores B de la CCK se pueden administrar en combinación con uno o varios de los otros compuestos descritos en la presente memoria, entre ellos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), agonistas del receptor de la serotonina, antagonistas del receptor de la serotonina, antagonistas del receptor del glutamato, inhibidores de la liberación de glutamato, promotores de la recaptación de glutamato, compuestos con
- 45 actividad receptora de canabinoides de subtipo 1 o actividad receptora de canabinoides de subtipo 2, inhibidores de la degradación de los endocannabinoides, sustancias canabimiméticas. Es deseable que los compuestos tengan actividad en el sistema nervioso periférico y que no atraviesen la barrera hematoencefálica.

- También pueden utilizarse tratamientos farmacológicos diferentes al antagonismo de los receptores de la CCK para realzar el antagonismo de los receptores de la CCK (véase, p. ej., la patente de los EE.UU. n.º 6.331.536).
- 50 Específicamente, el antagonismo de los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos que están en las neuronas serotoninérgicas del tronco encefálico (heterorreceptores) estimula la liberación de la serotonina. Se ha demostrado que los antagonistas selectivos del receptor bloquean los receptores presinápticos y posinápticos (véase, p. ej., de Boer (1996) *J. Clin. Psychiatry* 57: 19-25; Devane (1998) *J. Clin. Psychiatry* 59: 85-93; Puzantian (1998) *Am. J. Health Syst. Pharm.* 55: 44-49). Se incrementa la liberación de serotonina en el SNC con unos efectos secundarios
- 55 adrenérgicos mínimos, tales como hipertensión, ya que la afinidad de tales sustancias por los receptores α_2 del SNC es aproximadamente 10 veces mayor que por los receptores α_2 del SNP. Puesto que estas sustancias son antagonistas de alta afinidad por los receptores 5-hidroxitriptamina_{2A}, 5-hidroxitriptamina_{2C} y 5-hidroxitriptamina₃, el efecto neto es el incremento de la actividad posináptica del 5-hidroxitriptamina₁ dentro del cerebro y la reducción de

la actividad posináptica de los 5-hidroxitriptamina₂ y 5-hidroxitriptamina₃ en los sistemas nerviosos periférico y central. Cada uno de estos efectos farmacológicos sirve para estimular la respiración y suprimir la apnea.

REIVINDICACIONES

1. Al menos un antagonista de los receptores B de la colecistocinina (CCK) para el uso en la prevención o mejora un problema respiratorio relacionado con el sueño, en donde la prevención o mejora comprende la administración de una cantidad eficaz de dicho al menos un antagonista de los receptores de la colecistocinina (CCK) a un sujeto que necesita el tratamiento, por lo que se previene o mejora el problema respiratorio relacionado con el sueño que padece el sujeto,

en donde el al menos un antagonista de los receptores de la colecistocinina (CCK) se selecciona del grupo que comprende CR2945, YM022, itriglumida, L740.093, L-365.260, L-156.586, LY-262691, RP 69758, RP 72540, RP 73870, tetronotiodina, CI-1015, CI-988, YF476, A-63387, GV150013X, espiroglumida, CR2622, L-365.260, L-708.474, L-368.730, L-369.466, L-736.380, FR175985, FR196979, CP212.454, CP310.713, GV191869X, GV199114X, S-0509, DA-3934, D51-9927, LY-202769, CAM1189, JB93182 y AG-041R y

en donde el problema respiratorio relacionado con el sueño se selecciona del grupo que comprende síndrome de apnea obstructiva del sueño, apnea de prematuridad, síndrome de hipoventilación central congénita, síndrome de hipoventilación por obesidad, síndrome de apnea central del sueño, respiración de Cheyne-Stokes y ronquido.

- 15 2. Antagonista de los receptores B de la colecistocinina (CCK) para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la prevención o mejora comprende adicionalmente la administración de al menos una sustancia terapéutica para el problema respiratorio relacionado con el sueño.
3. Antagonista de los receptores B de la colecistocinina (CCK) para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno respiratorio relacionado con el sueño es apnea central u obstructiva del sueño.