

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 582**

51 Int. Cl.:

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2017 PCT/EP2017/061081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17194551**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2017 E 17727805 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3423062**

54 Título: **Sultiame para el tratamiento de la apnea del sueño**

30 Prioridad:

11.05.2016 SE 1650636

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

07.04.2021

73 Titular/es:

**HEDNER, JAN (100.0%)
Orangerigatan 4
412 66 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**GROTE, LUDGER;
STENLÖF, KAJ y
HEDNER, JAN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 817 582 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

Sultiame para el tratamiento de la apnea del sueño

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a sultiame para su uso en el tratamiento de la apnea del sueño.

Antecedentes

10 La apnea del sueño (ICD-10: G47.3) se define generalmente como una reducción intermitente o detención del flujo de aire en la nariz y la boca durante el sueño. La apnea del sueño abarca una amplia serie de cambios en el flujo de las vías respiratorias superiores, lo que produce excitación al paciente (breve despertar del sueño), alteración de los gases sanguíneos y del pH de los tejidos, así como cambios endocrinos, paracrininos, hemodinámicos y vasculares. En su forma más simple, la apnea del sueño puede caracterizarse por una sutil restricción del flujo de aire, normalmente asociada a la fragmentación del sueño que provoca somnolencia diurna o diversos grados de disfunción cognitiva.

20 La apnea del sueño asociada a síntomas diurnos, específicamente hipersomnolencia diurna (somnolencia), generalmente se conoce como síndrome de la apnea obstructiva del sueño (OSAS, siglas del inglés *obstructive sleep apnea syndrome*). Además de la hipersomnolencia, los cambios cognitivos y del estado de ánimo proporcionan una carga sustancial para la salud general de los pacientes con esta afección. La hipersomnolencia se ha asociado a complicaciones que incluyen un menor rendimiento en el trabajo y la conducción, con un mayor riesgo de accidentes.

25 Por otra parte, las complicaciones cardiovasculares, en particular, hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, infarto de miocardio e ictus, se han asociado considerablemente a la apnea del sueño.

La apnea del sueño también se ha asociado a un aumento de la resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, cambios en el metabolismo de los lípidos, aumento de la inflamación y agregación plaquetaria.

30 La frecuencia de la apnea del sueño en la población adulta depende de los valores límite de laboratorio clínico aplicados para la afección. Los estudios epidemiológicos sugieren que la apnea del sueño, definida como un índice de apnea-hipopnea (AHI, siglas del inglés *apnea-hypopnea index*) (número de apneas por hora de sueño) igual o superior a 5, se produce en el 24 % de los hombres adultos que trabajan y en el 9 % de las mujeres adultas.

35 Se desconoce la fisiopatología detallada de la apnea del sueño, pero es probable que incluya múltiples mecanismos tales como, pero sin limitación, control químico disfuncional de la respiración, control muscular insuficiente de las vías respiratorias u obstrucción anatómica estructural de las vías respiratorias durante el sueño, frecuentemente causado por obesidad o hipertrofia amigdalal.

40 En conclusión, la apnea del sueño es un problema clínico significativo. La apnea del sueño produce una reducción considerable de la calidad de vida y un riesgo considerable de hipertensión arterial, infarto de miocardio e ictus, en una parte sustancial de los pacientes con esta afección.

45 A pesar de la intensa investigación en el campo, actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico eficaz para la apnea del sueño.

50 Las principales formas de tratamiento o prevención de la apnea del sueño, incluyen la cirugía de las vías respiratorias superiores y el uso de dispositivos médicos (varias formas de dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias (PAP, siglas del inglés *positive airway pressure*)), dispositivos intraorales de avance mandibular, terapia postural y dispositivos de estimulación nerviosa.

La cirugía no es uniformemente eficaz. En particular, la cirugía se asocia frecuentemente a la recaída de los síntomas.

55 El tratamiento con PAP consiste en ponerse una mascarilla que cubra las vías respiratorias durante el sueño. Los pacientes con frecuencia encuentran esta terapia incómoda. Aunque a menudo es eficaz, este método tiene un escaso cumplimiento a largo plazo.

60 Un dispositivo intraoral de avance mandibular es un dispositivo que se pone en la boca y que desplaza la mandíbula inferior hacia adelante durante el sueño. Estos dispositivos son frecuentemente incómodos y su bajo cumplimiento a largo plazo es moderado. Además, no siempre resultan ser eficaces.

La terapia postural (tratar de hacer que los pacientes duerman de lado en vez de boca arriba) puede ser parcialmente eficaz en algunos pacientes. El cumplimiento a largo plazo es bajo.

65 La estimulación del nervio hipogloso y frénico se encuentra en desarrollo y no siempre es eficaz. El cumplimiento a largo plazo no está completamente caracterizado.

Se han sometido a ensayo diversas formas de tratamiento farmacológico, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, teofilina, progesterona, zonisamida (Eskandari D et al, (2014) Eur Respir J: 44: 140-149) y topiramato (junto con otro compuesto) (Winslow D et al, (2012) Sleep 35: 111529-1539). Tanto la zonisamida como el topiramato, tienen actividad
 5 inhibidora de la anhidrasa carbónica como parte de sus perfiles de actividad. Sin embargo, estos compuestos no han adquirido un amplio uso clínico ya que su eficacia ha sido limitada y los efectos secundarios han sido destacados. Tanto la zonisamida como el topiramato tienen efectos secundarios cognitivos que, debido a su gravedad, limitan el uso de estos compuestos en pacientes con apnea del sueño. Además, el uso de topiramato se ha asociado a un mayor riesgo de suicidio. La zonisamida y el topiramato se utilizan principalmente para el tratamiento de la epilepsia, donde
 10 estos efectos secundarios se han considerado aceptables desde una perspectiva de riesgo-beneficio.

Para el tratamiento de la apnea del sueño, en los documentos US20160045527 y WO 2011085256, se propone el uso de inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como topiramato o zonisamida en combinación mediante la administración conjunta con otros compuestos tales como antagonistas de aldosterona o un agente sedante no benzodiazepínico.
 15 Sin embargo, esas solicitudes de patente son especulativas ya que no se proporciona pruebas experimentales de la eficacia o los efectos secundarios.

La anhidrasa carbónica cataliza la interconversión de CO₂ y agua en bicarbonato y protones. Hay al menos dieciséis isoenzimas de anhidrasa carbónica, y todas ellas tienen diferentes perfiles de actividad. Se conocen diversos inhibidores de anhidrasas carbónicas. Se ha reconocido que los perfiles de inhibición de las diversas isoenzimas de anhidrasa carbónica pueden explicar la diferencia en cuanto a la eficacia en las diversas aplicaciones clínicas de los inhibidores de anhidrasa carbónica. (Supuran C., (2008) Nature Reviews Drug Discovery, febrero de 2008, 168-181). *Supuran* también afirma que los diversos inhibidores de anhidrasa carbónica se han estudiado y aprovechado ampliamente en diversas enfermedades.
 20

Se ha notificado que la acetazolamida, que es un inhibidor prototipo de la anhidrasa carbónica, es útil para el tratamiento de la apnea del sueño (Tojima H. et al, (1988) Thorax; 43:113-119). La acetazolamida es uno de los inhibidores de anhidrasa carbónica más comúnmente utilizados, y es el inhibidor de anhidrasa carbónica que, según se notifica, reduce de manera más eficaz, la apnea del sueño. Los inconvenientes del tratamiento con acetazolamida incluyen la aparición frecuente de parestesia (una sensación de hormigueo, cosquilleo, pinchazos o escozor) y estos efectos secundarios limitan el uso generalizado de la acetazolamida en el entorno clínico. Por lo tanto, el uso de la acetazolamida para el tratamiento de la apnea del sueño no ha tenido gran aceptación.
 25

TETSURO SAKAMOTO ET AL: en "Effects of acetazolamide on the sleep apnea syndrome and its therapeutic mechanism", PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES, vol. 49, 1 de enero de 1995 (1995-01-01), desvelan la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, para el tratamiento del síndrome de apnea del sueño.
 30

En general, los tratamientos actuales para la apnea del sueño están asociados a diversos inconvenientes, y existe la necesidad de nuevos tratamientos para la apnea del sueño. En particular, existe la necesidad de un tratamiento farmacológico mejorado de la apnea del sueño que brinde una eficacia mejorada y efectos secundarios tolerables, en particular menor frecuencia de parestesia.
 35

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que sultiame muestra mayor eficacia que la acetazolamida en el tratamiento de la apnea del sueño. Sultiame tiene una alta eficacia en la apnea del sueño y tiene un perfil de efectos secundarios sorprendentemente favorable. Sultiame (Sulthiam; Sultiam; Ospolot; Contravul; Sulfeniltame) (4-(1,1-dioxotiazinan-2-il bencenosulfonamida) es un fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica conocido desde la década de 1950. Hoy en día el uso de sultiame es limitado. Sultiame se utiliza principalmente para determinadas formas raras de epilepsia infantil (epilepsia benigna de Rolando, BECTS), en países de habla alemana.
 40

50 Sumario de la invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona sultiame para su uso en el tratamiento de la apnea del sueño. La apnea del sueño puede ser apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño o apnea mixta del sueño. En una realización preferida, el paciente tiene un índice de apnea-hipopnea de 15 n/h o mayor (apnea del sueño moderada o grave). En una realización, el paciente tiene un índice de apnea-hipopnea de 15 n/h a 29 n/h (apnea moderada del sueño), más preferentemente de 15 n/h a 20 n/h. En determinadas realizaciones, el paciente puede ser, preferentemente, un hombre. En determinadas realizaciones, el paciente puede tener, preferentemente, sobrepeso. Por ejemplo, el paciente puede tener un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25.
 45

Sultiame puede administrarse de varias maneras. Se puede preferir la administración oral, ya que es conveniente para el paciente. La dosis diaria puede variar de 80 mg a 1 000 mg. En una realización, la dosis diaria puede ser de 80 mg a 250 mg. Preferentemente, la dosis diaria se administra una vez al día.
 50

En determinadas realizaciones, se puede preferir una dosis alta de sultiame para tratar la apnea del sueño, especialmente para el tratamiento de pacientes con un IMC alto. Por tanto, en una realización, la dosis diaria puede ser de 150 mg a 1 000 mg, más preferentemente de 175 mg a 1 000 mg, más preferentemente de 200 mg a 1 000 mg,
 55

aún más preferentemente de 250 mg a 1 000 mg, incluso más preferentemente de 300 mg a 1 000 mg, y lo más preferentemente de 500 mg a 1 000 mg.

5 Como alternativa, para evitar efectos secundarios, la dosis diaria más alta puede ser de 800 mg, más preferentemente de 600 mg, y lo más preferentemente de 400 mg.

En una realización, sultiame se utiliza como un agente único, es decir, como el único compuesto activo en una composición farmacéutica. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios y además de minimizar el riesgo de interacción con otros fármacos.

10 El tratamiento con sultiame puede utilizarse para tratar la apnea del sueño, en particular, mejorar la apnea residual del sueño o la apnea del sueño insuficientemente tratada en pacientes con terapia PAP nasal en curso o tratamiento con un dispositivo intraoral.

15 El fármaco puede administrarse de 1 a 3 horas antes del inicio esperado del sueño. Esta es una forma conveniente de administrar el fármaco.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de la apnea del sueño que implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de sultiame.

20 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el uso de sultiame para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la apnea del sueño.

25 Además se desvela un método para el diagnóstico de la apnea del sueño. La invención permite un tratamiento conveniente, fácil de usar y eficiente de la apnea del sueño.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 muestra la inhibición de la actividad anhidrasa carbónica en plasma de un paciente con apnea del sueño.

Descripción detallada

35 Los períodos continuos de apnea se denominan episodios apneicos. Su duración puede variar, pero por convención, los episodios apneicos con una duración de al menos 10 segundos se consideran significativos. Sin embargo, los episodios apneicos pueden prolongarse hasta 2-3 minutos y pueden causar una detención completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo de aire. En esta solicitud, el término "apnea" incluirá además hipopnea, y la expresión episodio apneico incluirá además episodio hipopneico.

40 Las apneas del sueño se clasifican convencionalmente en tres tipos diferentes; central, obstructiva y mixta. La apnea central del sueño (CSA, siglas del inglés, *central sleep apnea*) se caracteriza por el cese completo de la actividad de todos los músculos respiratorios, mientras que en la apnea obstructiva del sueño (OSA, siglas del inglés, *obstructive sleep apnea*) se interrumpe el flujo de aire a pesar del continuo impulso neuronal respiratorio. La OSA se produce como resultado de la oclusión de las vías respiratorias superiores, generalmente en la orofaringe, y es la forma más frecuente de apnea del sueño. La apnea mixta generalmente se manifiesta como apnea central del sueño inicial seguida de un episodio de apnea obstructiva del sueño.

50 Los métodos para diagnosticar la apnea del sueño son muy conocidos. Los métodos para el diagnóstico incluyen contar el número de episodios de apnea por hora (AHI) en un estudio del sueño en el que participa el paciente. Otros métodos incluyen el establecimiento de un índice de alteración respiratoria (RDI, *respiratory disturbance index*) o un índice de desaturación de oxígeno (ODI, *oxygen desaturation index*).

La apnea del sueño a tratar puede ser cualquier tipo de apnea del sueño, tal como, por ejemplo, OSA, CSA o apnea mixta. Sin embargo, puede ser especialmente adecuado tratar un subgrupo de pacientes con apnea del sueño.

55 La gravedad de la apnea del sueño puede cuantificarse utilizando el índice de apnea-hipopnea (AHI) de acuerdo con C. Iber The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. Ed.: American Academy of Sleep Medicine. AASM, Westchester, III. 2007. Se puede utilizar la última revisión del manual.

60 El paciente puede padecer preferentemente apnea del sueño con un AHI de al menos 5 n/h, más preferentemente de al menos 15 n/h.

65 En una realización, el paciente padece una apnea del sueño leve con un AHI de 5-14 n/h. En una realización preferida, el paciente padece apnea del sueño moderada (AHI=15-29 n/h, en particular 15-20 n/h). En una realización, el paciente padece apnea del sueño grave (AHI = 30 n/h o mayor).

En una realización, el paciente es, preferentemente, un hombre. La edad del paciente puede ser, preferentemente, de 50 años en adelante, preferentemente, de 50 a 65 años. El paciente puede tener sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) de 25 o mayor.

5 El fármaco sultiame, CAS 61-56-3, CID 5356 es conocido. La síntesis de sultiame se describe, por ejemplo, en el documento US2916489.

10 Sultiame puede administrarse mediante diversas vías. La vía más preferida es la administración oral. Para este propósito, se incorpora una cantidad farmacológicamente eficaz de sultiame en un comprimido, una pastilla para chupar, una cápsula o forma de dosificación similar, que comprenda un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden preferirse preparaciones orales, tales como preparaciones sublinguales, diseñadas para la absorción a través de la mucosa oral.

15 En la técnica se conocen las preparaciones orales de sultiame, incluidas las preparaciones de liberación sostenida. Para la preparación de preparaciones adicionales para la administración vía oral, se hace referencia a Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1-3, H A Lieberman et al., Eds. Marcel Dekker, Nueva York y Basilea, 1989-1990. En particular, se hace referencia específica al capítulo 7 (Special Tablets, de J W Conine y M J Pikal), capítulo 8 (Chewable Tablets, de R W Mendes, OA Anaebonam y J B Daruwala), y al capítulo 9 (Medicated Lozenges; de D Peters).

20 Para tratar la apnea del sueño, puede administrarse una cantidad farmacológicamente eficaz de sultiame a un paciente que lo necesite. Una cantidad farmacológicamente eficaz de sultiame es una que elimina o reduce sustancialmente los episodios apnéicos durante un período de sueño de 1 hora a 10 horas.

25 La cantidad farmacológicamente eficaz de sultiame en la administración oral para el tratamiento de la apnea del sueño, variará dependiendo de factores tales como la formulación particular de sultiame utilizada, la vía de administración, el perfil de liberación de la formulación en la que se incorpora, la gravedad de la enfermedad, las propiedades farmacocinéticas y dinámicas individuales, así como del estado del paciente. Por ejemplo, el intervalo de dosis para la administración oral de sultiame a un adulto, de otro modo, a una persona sana, puede ser de 50 a 800 mg cada 24 horas, o de 80 a 1 000 mg/24 horas, más preferentemente de 70 a 500 mg/24 horas, más preferentemente de 75 mg a 300 mg/24 horas, más preferentemente de 80 mg a 250 mg/24 horas y lo más preferentemente de 90 mg a 220 mg/24 horas.

35 En ciertas determinadas realizaciones, se puede preferir una dosis alta de sultiame para tratar la apnea del sueño. Por tanto, en una realización, la dosis diaria puede ser de 150 mg a 1 000 mg, más preferentemente de 175 mg a 1 000 mg, más preferentemente de 200 mg a 1 000 mg, aún más preferentemente de 250 mg a 1 000 mg, incluso más preferentemente de 300 mg a 1 000 mg, y lo más preferentemente de 500 mg a 1 000 mg.

40 Como alternativa, para evitar efectos secundarios, la dosis diaria más alta puede ser de 800 mg, más preferentemente de 600 mg, y lo más preferentemente de 400 mg.

El intervalo de dosis apropiado para el compuesto puede establecerse en experimentos realizados de la manera habitual. La semivida de sultiame en plasma es de aproximadamente 24 horas. Preferentemente, puede tomarse la dosis farmacológicamente eficaz una vez al día.

45 Además se prefiere la administración tópica por, por ejemplo, la administración transdérmica. La formulación transdérmica es específicamente ventajosa con respecto a la simplicidad y desde el punto de vista de la comodidad del paciente. Puede tener forma, por ejemplo, de un parche transdérmico.

50 Además de los métodos de administración del compuesto de la invención mencionados anteriormente, también puede ser útil la administración parenteral, intranasal y rectal, así como la administración por inhalación.

55 El momento de la administración de sultiame según la invención, dependerá de la formulación y/o de la vía de administración utilizada. En la mayoría de los casos, sultiame se administrará como un régimen de tratamiento a largo plazo, por el cual se alcanzarán las condiciones farmacocinéticas de estado estacionario.

Se prefiere que la dosis terapéuticamente eficaz sea eficaz durante una parte sustancial de un solo período de sueño, que puede ser de 1 hora a 10 horas. La parte sustancial puede ser del 50 %, más preferentemente del 80 %, de dicho período de sueño.

60 Por otra parte, se prefiere que sultiame se utilice como un agente único, es decir, como el único compuesto activo en una composición farmacéutica. Los excipientes no se consideran como compuestos activos.

65 La administración de sultiame puede combinarse con un dispositivo intraoral o un tratamiento PAP, en particular, en los que no disponen de suficiente tiempo de uso del dispositivo intraoral o del tratamiento PAP o que padecen la denominada apnea residual del sueño debido a la insuficiente eficacia del dispositivo intraoral o del tratamiento PAP.

También se desvela un método para el diagnóstico de la apnea del sueño. Sultiame puede utilizarse para diagnosticar la apnea del sueño y para distinguir la apnea del sueño de otros tipos de trastornos del sueño. El método de diagnóstico comprende administrar una dosis farmacológicamente eficaz de sultiame a una persona con apnea del sueño manifiesta o presunta, en cantidades crecientes antes o durante el sueño. La observación de una reducción de la gravedad y/o del número de episodios respiratorios de trastornos del sueño o de una disminución de la somnolencia/aumento del estado de alerta durante el día o de una alteración de la actividad del sistema de anhidrasa carbónica o de sus marcadores sustitutos (por ejemplo, ml de bicarbonato en la sangre) después de dicha administración, es indicativo de apnea del sueño.

10 Ejemplos

Ejemplo 1, Dosificación repetida de sultiame en la apnea obstructiva del sueño.

Hombre, 51 años, IMC 28,3 kg/m². El sujeto no fumaba, ni tampoco tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular o metabólica, ni medicación regular. Este sujeto comentó que roncaba, que padecía apneas y que aumentaba la somnolencia diurna. Previamente había probado la terapia tanto CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias) como de avance mandibular, con regresión moderada de los síntomas. El sujeto había notado efectos secundarios intolerables, que incluían sequedad de las vías respiratorias y estornudos causados por la terapia CPAP. Había notado molestias en las articulaciones temporomandibulares después del uso de un dispositivo intraoral para el avance mandibular.

Un estudio del sueño realizado hace unos tres años, proporcionó un diagnóstico de apnea del sueño leve a moderada con un índice de apnea hipopnea (AHI) de 17,4 n/h. Durante los tres últimos años, se había producido un aumento de peso correspondiente a 2 kg.

Se decidió que debía probar sultiame. Se realizaron estudios repetidos del sueño antes y después de la terapia con sultiame. La evaluación inicial repetida mostró un AHI de 16,6 n/h (AHI central de 3,2 n/h y AHI obstructivo de 12,4 n/h), una saturación media de oxígeno de 95,3 %, una saturación mínima de 87 %, un patrón de respiración periódica durante toda la noche del registro de 14,3 minutos.

Sultiame se inició con una dosis de 100 mg por vía oral una vez al día y se realizó un nuevo registro después de 5 días de tratamiento. Esta segunda evaluación proporcionó los siguientes valores: AHI de 9,8 n/h (AHI central de 2,2 n/h y AHI obstructivo de 7,6 n/h), una saturación media de oxígeno de 95,8 %, una saturación mínima de 89 %, y un patrón de respiración periódica 10,1 minutos. No se registró ningún cambio de peso durante estos 5 días, pero se notificó una resolución general de los síntomas diurnos de somnolencia.

Después de esta evaluación, la dosis diaria de sultiame se aumentó a 200 mg una vez al día durante 14 días hasta que se realizó la tercera evaluación. En esta ocasión, el AHI fue de 4,2 n/h (AHI central de 1,2 n/h, AHI obstructivo de 3,0 n/h), una saturación media de oxígeno de 96,7 %, una saturación mínima de 90 % y el patrón de respiración periódica tuvo una duración de 2,8 minutos. Hubo una reducción de peso correspondiente a 1,2 kg

Este ejemplo ilustra que el sultiame redujo el AHI de una manera dependiente de la dosis ya que el efecto de 200 mg una vez al día superó el observado después de 100 mg una vez al día. Además, durante el sueño, este efecto comprendió episodios respiratorios tanto obstructivos como centrales, así como episodios de respiración periódica. Por tanto, se trató tanto la apnea obstructiva del sueño (OSA) como la apnea central del sueño (CSA). Estos efectos se produjeron sin ningún cambio concomitante en el peso corporal.

Ejemplo 2, Efecto a largo plazo de sultiame y acetazolamida en la apnea obstructiva del sueño.

Dos hombres de 51 y 61 años. El IMC era de 28,3 kg/m² y 26,1 kg/m², respectivamente. Ninguno de los sujetos fumaba, ni tampoco tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o metabólica. No se utilizó medicación regular. Anteriormente, se había diagnosticado apnea obstructiva del sueño a estos sujetos en registros repetidos. Los registros más recientes, realizados 7 días antes del experimento, mostraron apnea del sueño leve a moderada con un índice de apnea-hipopnea (AHI) de 17,4 n/h y 15,2 n/h, respectivamente. El índice de desaturación de oxígeno (ODI) registrado en las mismas noches de estudio, fue de 16,6 n/h y 12,6 n/h, respectivamente.

El tratamiento comenzó con una dosis diaria de acetazolamida de 250 mg por vía oral y la dosis se aumentó rápidamente a 500 mg diarios. Con esta dosis, ambos sujetos desarrollaron parestesia periférica con sensaciones sensoriales serpiginosas bilateralmente en manos y pies. Estos efectos secundarios se reconocieron como los normalmente notificados por pacientes tratados con acetazolamida. Se solicitaron estudios repetidos de la respiración durante el sueño en ambos sujetos y éstos tuvieron lugar 10 y 16 días, respectivamente, después del inicio de la medicación. En estas ocasiones, el AHI registrado fue de 13,4 n/h y 10,2 n/h, respectivamente. El índice de desaturación de oxígeno (ODI) registrado en las mismas noches de estudio, fue de 12,6 n/h y 9,2 n/h, respectivamente.

La medicación con acetazolamida se interrumpió y cinco días después, se inició la terapia con 100 mg diarios de sultiame por vía oral. El peso corporal se registró.

La dosis de sultiame se ajustó gradualmente a una sola dosis diaria de 200 mg, administrada durante tres meses. Ambos sujetos toleraron bien el medicamento y la parestesia notificada durante la terapia con acetazolamida, no se notificó después de la de sultiame. Se realizó un estudio repetido del sueño el día 89 y 90, respectivamente, después de iniciar la medicación. En esta ocasión, el peso corporal había disminuido con 3,2 y 2,8 kg, respectivamente, y ambos sujetos notificaron una reducción general del hambre y la ansiedad. El AHI en el seguimiento fue de 7,6 n/h y 6,5 n/h. Ambos sujetos notificaron una reducción de los ronquidos y, en ambos casos, hubo una reducción de la somnolencia diurna. Los informes de los cónyuges sugerían una reducción de los ronquidos. Por tanto, sultiame era considerablemente más eficaz que la acetazolamida para reducir la apnea del sueño y tenía menos efectos secundarios.

Los resultados de los ejemplos 1 y 2 se resumen en la tabla 1, más adelante, donde los resultados se comparan además con datos que reflejan el efecto de la acetazolamida, el topiramato y la zonisamida en la apnea del sueño.

Tabla 1

	Sultiame	Acetazolamida	Acetazolamida	Topiramato	Zonisamida
Referencia	Ejemplos 1 y 2 anteriores (n = 3)	Ejemplo 2 anterior	Metadatos de 9 publicaciones (n = 268)	Datos no publicados (n = 4)	Eskandari et al. (n = 13)
Reducción del AHI	62,7 %	28,0 %	37,3 %	28,0 %	20,7 %
Episodios adversos notificados. Frecuencia (n/paciente)	0 %	1,0/paciente	1,08/paciente	0,75/paciente	0,44/paciente
Sumario de la relación entre eficacia/efectos secundarios					
Eficacia de la Reducción del AHI (calificación 0-3) #	3	1	2	1	1
Efecto secundario, parestesia (P) (escala 0-3)^	1	4	4	3	2
Efecto secundario, disfunción cognitiva (C) (escala 0-3)^	1	2	2	4	4
Clasificación total (T) de efectos secundarios (escala 0-3) *	1	2,7	2,7	3,7	3,3
Relación entre eficacia/efectos secundarios	3/1=3	1/2,7=0,38	2/2,7=0,74	1/3,7=0,27	1/3,3=0,30
# = reducción del AHI 0-5 <% = 0, 5-<30 % = 1, 30-<50 % = 2, ≥50 % = 3 ^ = escala de efectos secundarios: 1 = ninguno, 2 = bajo, 3 = medio, 4 = alto * = relación de la parestesia de clasificación de gravedad más 2 veces la disfunción de clasificación cognitiva de gravedad dividido entre tres (T=(P+2C)/3).					

La tabla ilustra una mayor reducción en el AHI en pacientes con apnea obstructiva del sueño después de tomar sultiame (reducción del 62,7 %) en comparación con la acetazolamida (reducción del 37,3 %), el topiramato (reducción del 28,0 %) y la zonisamida (reducción del 20,7 %). Además, y lo que es más importante, no se observaron efectos adversos después de la administración.

Ejemplo 3 Determinación de la actividad anhidrasa carbónica en sangre venosa obtenida de un paciente con apnea obstructiva del sueño. Efecto de sultiame y acetazolamida.

La actividad anhidrasa carbónica (AC) se evaluó en plasma humano de un paciente con apnea utilizando un método anteriormente descrito en detalle (Teng et al, Sleep 2016). Este método se modificó para permitir la adición de una solución acuosa de sultiame o acetazolamida en el recipiente de reacción para producir concentraciones finales de 5×10^{-9} , 1×10^{-9} , 5×10^{-10} , 1×10^{-10} , 5×10^{-11} o 1×10^{-11} M del compuesto respectivo antes de la adición de la muestra de sangre venosa diluida. En el experimento actual, se extrajo sangre de un solo paciente con apnea obstructiva del sueño y episodios hipóxicos intermitentes asociados durante el sueño (50 años, AHI 35, ODI 31, nivel de oxígeno mínimo registrado durante el sueño 79 %, saturación media de oxígeno durante el sueño 90,2 %). La muestra de sangre (vena antecubital) se recogió en un tubo recubierto con EDTA, se conservó en 30 minutos a -20°C y posteriormente se transfirió a -70°C . Antes del análisis, la muestra se descongeló lentamente, se volvió a congelar y a descongelar en hielo para obtener hemólisis. El ensayo se adaptó de un método anteriormente descrito por Everaert et al (ref. en Teng et al, Sleep 2016). En detalle, se preparó un tampón que consistía en HEPES 0,02 M, MES 0,02 M, KCl 0,035 M y NaCl 0,015 M, con una capacidad equilibrada en el intervalo de pH de 6-8. El análisis posterior se

realizó en hielo para mantener una temperatura de alrededor de 0-1° C. Una solución distinta que consistía en 200 ml de agua destilada a 0-1° C, se enjuagaba continuamente con CO₂ al 100 % y se mantenía a 0-1°C durante al menos 30 min. La muestra de sangre se diluyó (1: 2000) en solución salina (0,9 %) y se aplicaron 10 ml de la muestra en un recipiente de reacción distinto que contenía 10 ml de la solución tampón. Se añadió una solución acuosa (volumen 1 ml) que contenía sultiame o acetazolamida al recipiente de reacción. Para controlar continuamente el pH en el recipiente de reacción, se utilizó un peachimetro calibrado (Docu-pH+, Sartorius, Suecia). Se estableció un pH de referencia de 8 0060,03 durante aproximadamente 5 minutos a 0-1°C. Rápidamente, 10 ml de la solución de CO₂/agua destilada, se añadieron en el recipiente de reacción para producir un volumen final de 30 ml. El pH en el recipiente de reacción se controló continuamente a 1 Hz durante 120 s. El método de análisis había sido previamente calibrado por muestras duplicadas y mediciones repetidas. La variabilidad intra e inter ensayo fue de 5,0 % y 7,6 %, respectivamente. Las curvas de pH se representaron gráficamente y se analizaron (Figura 1). Para reflejar el tiempo de la reacción catalizada, el área bajo la curva (ABC, intervalo 802-837) se calculó como la suma de todas las valoraciones de pH durante 120 segundos. Por lo tanto, una mayor actividad AC corresponde a un valor calculado más bajo (tiempo de reacción más corto). Con fines ilustrativos, la actividad AC se definió en unidades arbitrarias como ABC-850.

El experimento ilustra una inhibición de la actividad AC aproximadamente un 36 % más fuerte en la sangre obtenida de un paciente con apnea obstructiva del sueño después de tomar sultiame (reducción de 32 a 15, reducción de 53 %) en comparación con acetazolamida (reducción de 32 a 19,5, reducción de 39 %). Además, la inhibición máxima de la actividad fue mayor después de tomar sultiame en comparación con acetazolamida (15 unidades en comparación con 19,5 unidades).

Ejemplo 4

Se realizó un ensayo clínico para evaluar los posibles efectos secundarios de una dosis alta de sultiame. La mayoría de los ensayos clínicos anteriores, se habían realizado en pacientes a los que se les había diagnosticado epilepsia. El objetivo de este estudio era investigar la tolerabilidad de sultiame en pacientes no epilépticos.

En el ensayo participaron 16 voluntarios sanos. A cada voluntario se le administró una dosis de 200 mg de sultiame dos veces (una vez con ingesta previa de alimento y otra sin ella). La administración se realizó sin incrementar la dosis. En este grupo de 16 voluntarios, solo hubo dos informes de episodios adversos (32 ocasiones de dosificación, 12,5 % de los individuos o 6,25 % de las ocasiones de dosificación). Estos episodios adversos se limitaron a períodos cortos de cefaleas, que se produjeron cuando el fármaco se administraba sin alimento. La cefalea se resolvió en un corto período de tiempo. El ensayo demostró una excelente tolerabilidad del sultiame a dosis altas.

REIVINDICACIONES

1. Sultiame para su uso en el tratamiento de la apnea del sueño.
- 5 2. Sultiame para su uso según la reivindicación 1, donde la apnea del sueño es apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño o apnea mixta del sueño.
3. Sultiame para su uso según la reivindicación 1 o 2, donde el paciente tiene un índice de apnea-hipopnea de 15 n/h o mayor.
- 10 4. Sultiame para su uso según la reivindicación 3, donde el paciente tiene un índice de apnea-hipopnea de 15 n/h a 29 n/h (apnea moderada del sueño).
- 15 5. Sultiame para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el paciente es un hombre.
6. Sultiame para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el paciente tiene un índice de masa corporal de al menos 25.
- 20 7. Sultiame para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la administración es oral.
8. Sultiame para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la dosis diaria es de 80 mg a 250 mg.
- 25 9. Sultiame para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la dosis diaria es de 150 mg a 1 000 mg.
10. Sultiame para su uso según la reivindicación 9, donde la dosis diaria es de 300 mg a 1 000 mg.
- 30 11. Sultiame para su uso según la reivindicación 10, donde la dosis diaria es de 500 mg a 1 000 mg.
12. Una cantidad terapéuticamente eficaz de sultiame para su uso en el tratamiento de la apnea del sueño en un paciente.

Actividad anhidrasa carbónica *in vitro*

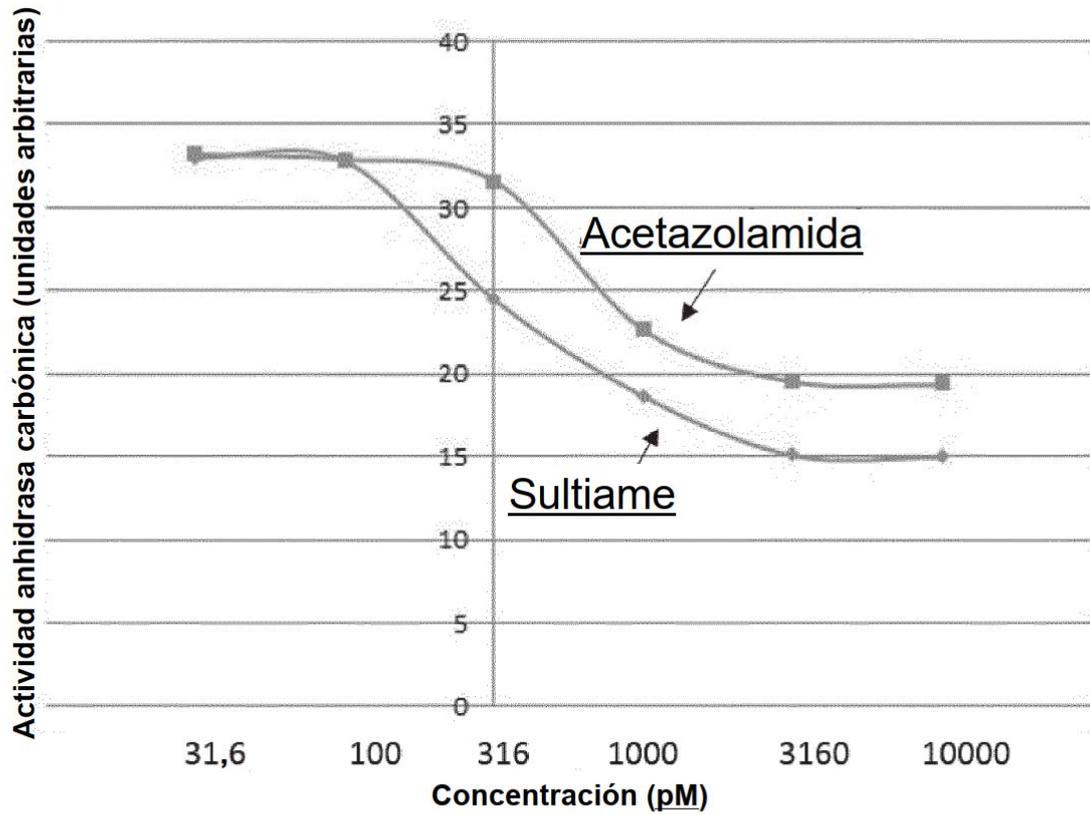


Fig. 1