(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 324 712**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04702017 .7**
(96) Fecha de presentación : **14.01.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1589958**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

(54) Título: **Dosis reducida de tolterodina para tratar trastornos urinarios.**

(30) Prioridad: **22.01.2003 US 441690 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.08.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.08.2009

(73) Titular/es: **Pfizer Health AB.**
112 87 Stockholm, SE

(72) Inventor/es: **Korberly, Barbara, H. y**
Danehower, Susan, M.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Dosis reducida de tolterodina para tratar trastornos urinarios.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos orales para el tratamiento de la vejiga urinaria inestable o hiperactiva en un mamífero, a la vez que se reducen al mínimo las reacciones adversas y los efectos secundarios, como la aparición de xerostomía, dispepsia y flujo lagrimal reducido. Estos procedimientos comprenden administrar, cuando sea necesario, por vía oral a un mamífero una dosis farmacéuticamente eficaz de tolterodina o una sal de la misma, mediante lo cual se consigue un alivio sintomático del tenesmo vesical y/o poliaquiuria.

Antecedentes de la invención

Una parte sustancial (5-10%) de la población adulta sufre incontinencia urinaria, y su prevalencia aumenta con la edad, en particular la llamada incontinencia de urgencia. Los síntomas de la vejiga inestable o hiperactiva comprenden incontinencia de urgencia, tenesmo vesical y poliaquiuria. Se cree que la vejiga inestable o hiperactiva es causada por contracciones incontroladas de los haces de las fibras de músculo liso que forman el revestimiento muscular de la vejiga urinaria (el músculo detrusor) durante la fase de llenado de la vejiga. Estas contracciones son controladas principalmente por los receptores muscarínicos colinérgicos, y el tratamiento farmacológico de la vejiga inestable o hiperactiva se ha basado en los antagonistas de los receptores muscarínicos.

En muchos casos no está clara la razón por la cual el músculo de la vejiga se contrae de forma inadecuada. En algunas personas puede deberse a un problema con las señales nerviosas que van desde el cerebro a la vejiga. La cirugía o el embarazo algunas veces causan una lesión nerviosa leve. Este músculo se aprieta o contrae con mayor poliaquiuria de la normal y en momentos inadecuados. En lugar de estar en reposo mientras la orina llena la vejiga, el detrusor se contrae mientras la vejiga se está llenando de orina. Esto hace que una persona sienta una necesidad de orinar repentina y algunas veces imperiosa, aún cuando la vejiga no esté llena.

La vejiga hiperactiva comprende varios trastornos urinarios incluidos el detrusor hiperactivo (inestabilidad del detrusor, hiperreflexia del detrusor), y la urgencia sensorial y los síntomas de hiperactividad del detrusor, por ejemplo, la incontinencia de urgencia, la tenesmo vesical y la poliaquiuria, y los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) incluidos los síntomas urinarios obstructivos como la micción lenta, el goteo al final de la micción, la incapacidad para orinar y/o la necesidad de esforzarse para orinar con un flujo aceptable o los síntomas irritantes como poliaquiuria y/o urgencia. También se incluyen otras afecciones que dan origen a la poliaquiuria y al tenesmo vesical y/o la incontinencia de urgencia. Los trastornos de la vejiga hiperactiva también incluyen la nocturia y la incontinencia mixta. Mientras que la vejiga hiperactiva con poliaquiuria está asociada a la inestabilidad del músculo detrusor, los trastornos de la función de la vejiga también pueden deberse a la neuropatía del sistema nervioso central (hiperreflexia del detrusor) que incluye las lesiones de la médula espinal y cerebrales como la esclerosis múltiple y la apoplejía. Los síntomas de la vejiga hiperactiva también pueden ser el resultado de, por ejemplo, la obstrucción de la salida de la vejiga masculina (con poliaquiuria debida a hipertrofia prostática), la cistitis intersticial, el edema y la irritación locales debidos a cáncer focal de vejiga, la cistitis por radiación debida a la radioterapia en la pelvis y la cistitis.

Un trastorno urinario específico que puede tratarse por el procedimiento reivindicado es una vejiga seca hiperactiva, que incluye la poliaquiuria, la urgencia y la nocturia.

Se han desarrollado compuestos antimuscarínicos para el tratamiento de los trastornos urinarios como la vejiga inestable o hiperactiva. El fármaco de elección anteriormente era la oxibutinina (comercializada, por ejemplo, como Ditropan®). Típicamente los pacientes reciben 5-15 mg al día de este fármaco con una formulación de liberación sostenida o 5-30 mg por día con una formulación de liberación inmediata. Sin embargo, recientemente se ha comercializado un antagonista del receptor muscarínico mejorado, la tolterodina, (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina, para el tratamiento de la vejiga inestable o hiperactiva con síntomas que incluyen la incontinencia de urgencia, la tenesmo vesical y la poliaquiuria. La tolterodina y su principal metabolito activo, el derivado 5-hidroximetilo de la tolterodina que contribuye significativamente al efecto terapéutico, tienen considerablemente menos efectos secundarios que la oxibutinina, en especial en relación con la propensión a causar xerostomía. La tolterodina tiene una potencia equivalente a la oxibutinina en la vejiga; sin embargo, su afinidad con los receptores muscarínicos de la glándula salivar es ocho veces menor que la de la oxibutinina; véase, por ejemplo, Nilvebrant L., *et al*.; European Journal of Pharmacology 327 (1997) 195-207. El efecto selectivo de la tolterodina en los seres humanos se describe en Stahl, M.M.S., *et al*., Neurourology and Urodynamies 14 (1995) 647-65, and Bryne, N., International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 35, nº 7 (1995) 287-295. La tolterodina se vende en la actualidad en varios países diferentes para el tratamiento de la incontinencia urinaria con el nombre de Detrol®, comercializado por Pharmacia (ahora parte de Pfizer).

Como se mencionó más arriba, el nombre químico de la tolterodina es (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanamina. Se incluye específicamente el L-tartrato de tolterodina.

La tolterodina, sus correspondientes (S)-enantiómero y racemato y la preparación de los mismos se describen por ejemplo en el documento US-A-5.382.600 (WO 89/06644). El (S)-enantiómero, su actividad espasmolítica no

colinérgica y uso para el tratamiento de los trastornos urinarios y gastrointestinales se describen en el documento WO 98/03067.

Las formas de administración actualmente comercializadas de la tolterodina son un comprimido recubierto con película para liberación inmediata y cápsulas o comprimidos recubiertos con película para liberación controlada. Los comprimidos de liberación inmediata contienen 1 mg o 2 mg de L-tartrato de tolterodina para liberación inmediata en el tubo digestivo. Las cápsulas o los comprimidos recubiertos con película de la formulación oral de liberación controlada para administrar una vez al día tienen una dosificación de 2 mg, 4 mg o 6 mg de tolterodina o compuestos relacionados. La dosificación recomendada es normalmente 2 mg dos veces al día para el uso prolongado.

Descripción de la invención

En la presente invención se encuentra de forma inesperada que la aparición de xerostomía, dispepsia y menor flujo lagrimal que pueden asociarse con la alta dosificación de tolterodina pueden reducirse al mínimo si se administra la tolterodina o sus compuestos relacionados a un mamífero a una dosificación inferior en caso necesario; preferiblemente, se administran diariamente dos dosis farmacéuticamente eficaces dentro de un intervalo de administración de 8-12 horas. En otras palabras, se encuentra que la administración de tolterodina o sus compuestos relacionados a una dosificación menor en caso necesario causa menos efectos secundarios pero logra un alivio sintomático de la urgencia y/o la poliaquiuria.

Los consumidores requieren constantemente procedimientos alternativos de administración, en especial cuando se necesita un tratamiento farmacológico urgente y/o cuando el paciente tiene un estilo de vida activo. Por tanto, el procedimiento de administración de la presente invención será especialmente beneficioso para el tratamiento de estos consumidores antes mencionados. Además, desde el punto de vista del estilo de vida del paciente, los procedimientos de la presente invención también serían más convenientes que los procedimientos normales de administración antes recomendados que requieren la administración prolongada de, por ejemplo, 2 x 2 mg de tolterodina a diario de forma permanente.

Para estos y otros objetos, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento de administración que proporcione alivio sintomático a corto plazo de los síntomas que surgen de dichos trastornos urinarios como, por ejemplo, la urgencia y/o la poliaquiuria.

La presente invención proporciona al sujeto una percepción de mejora de los síntomas de la urgencia tras 5 días de tratamiento comparando con el periodo inicial, usando una escala categórica de 3 puntos (análisis de Chi^2).

Preferiblemente el mamífero es un ser humano.

Otra realización de la invención es el uso de acuerdo con la invención en el que la dosis farmacéuticamente eficaz de la tolterodina o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, más preferiblemente la L-tartrato de tolterodina, se administra dos veces al día con un intervalo de 8-12 horas. La dosis farmacéuticamente eficaz de la tolterodina es 1 mg administrado como un comprimido o cápsula de liberación inmediata. Preferiblemente, la dosis farmacéuticamente eficaz del agente antimuscarínico se administra dos veces al día dentro de un intervalo de 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas.

En la realización más preferida del procedimiento el mamífero es un ser humano.

En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se administran dos dosis farmacéuticamente eficaces de la tolterodina o sus sales en un intervalo de dosis de 8-12 horas.

La dosis farmacéuticamente eficaz del agente antimuscarínico, preferiblemente de tolterodina o sus sales, es 1 mg administrado como un comprimido o una cápsula de liberación inmediata.

En las realizaciones más preferidas del procedimiento, dicho intervalo de administración se encuentra entre las 8 h, 9 h, 10 h, 11 h o 12 h.

Ahora se describirá la invención mediante un ejemplo. Se utilizan los procedimientos aplicados de forma habitual por los expertos, además de los descritos en detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de los comprimidos de tartrato de tolterodina (Detrol®) a dosis de 2 mg diarios frente al placebo, en el tratamiento de la urgencia y la poliaquiuria en mujeres en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Las pacientes recibieron 1 mg de tolterodina dos veces al día o placebo y el régimen de administración fue un comprimido por vía oral cada 8-12 horas, sin exceder los 2 comprimidos diarios. La duración del tratamiento fue de 10 días, después de una fase inicial de pretratamiento de 5 días de duración. Se incluyeron 1.315 mujeres en el estudio, y se distribuyeron aleatoriamente entre el grupo de tolterodina o placebo. Todas los sujetos eran aptos para los análisis de intención de tratamiento (ITT) y de seguridad. En el análisis de por protocolo se incluyeron 1.077 de los sujetos aleatorizados.

Se incluyeron mujeres con síntomas de urgencia urinaria, definida como la necesidad de dejar la actividad que están realizando y tener que ir de inmediato al servicio al menos una vez al día (intensa) o capaces de terminar una tarea pero tener que ir directamente al servicio al menos dos veces al día (moderada). La poliaquiuria se definió como más de 7 micciones por cada 24 horas. La edad media fue de 48 años. Alrededor del 83% de las participantes en el estudio eran caucásicas. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en cuanto a los datos demográficos.

Se pidió a las mujeres que participaban en el estudio que completaran un registro diario de la hora en que se despertaban, el número y la intensidad de la urgencia de cada micción y el número de episodios de incontinencia durante el día, además del momento en que tomaban los comprimidos. Se dio instrucciones a las mujeres para que comenzaran a usar el fármaco en estudio después de 5 días (periodo inicial, de pretratamiento): 1 comprimido cada 8 a 12 horas sin exceder los 2 comprimidos por día.

De este modo, el estudio estaba diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de 1 mg de tolterodina dos veces al día, cada 8 a 12 horas, en comparación con el placebo, en mujeres con urgencia urinaria y poliaquiurias. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron:

1. Percepción de la mejoría de los síntomas de urgencia por parte de la paciente después de cinco días de tratamiento en comparación con el periodo inicial, usando una escala categórica de tres puntos (Análisis de Chi^2).

2. Media de la intensidad promedio diaria de la urgencia de los episodios de urgencia (puntuación de tasa urgencia de al menos 1) para el periodo inicial de 5 días en comparación con los primeros cinco días de tratamiento.

Se usó una escala categórica de cinco puntos para evaluar la intensidad de la urgencia experimentada en cada micción, variando desde 0 (sin molestia) a 4 (muy intensa).

Los criterios secundarios de valoración fueron:

1. Número medio de episodios de urgencia por día por sujeto para el periodo inicial de cinco días en comparación con los primeros cinco días de tratamiento.

2. Puntuación media de la urgencia (intensidad de la urgencia) por sujeto de los episodios de micción acompañados de urgencia (una puntuación de al menos 1) para el periodo inicial de 5 días en comparación con el primer día de tratamiento.

3. Número medio de micciones por día por sujeto para el periodo inicial de 5 días en comparación con los primeros cinco días de tratamiento.

Percepción por parte del sujeto de la mejoría de los síntomas o la urgencia después de diez días de tratamiento frente al periodo inicial, usando una escala categórica de tres puntos (análisis de Chi^2).

La urgencia repentina de orinar acompañada por la poliaquiuria de micción es un problema para muchos adultos. Los síntomas de urgencia son más problemáticos. Por tanto, las principales variables examinaron la percepción de la mejoría de la urgencia por parte de los sujetos, además de la intensidad de la urgencia en los sujetos tratados con 1 mg de tolterodina dos veces al día. Además, se examinó la poliaquiuria de micción puesto que esta es la herramienta habitual de evaluación usada comúnmente para evaluar la eficacia de los fármacos utilizados para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva.

Se analizó la eficacia en dos poblaciones: las poblaciones de intención de tratamiento y de por protocolo. La primera comprendió a todos los individuos aleatorizados para el tratamiento. La segunda consistió en los individuos que cumplían con el protocolo en cuanto a elegibilidad, programa de consultas, completaron el diario y el plan de tratamiento. Todos los sujetos aleatorizados que tomaron la medicación en estudio se incluyeron en los estudios de seguridad. La incidencia de reacciones adversas se tabuló para todos los sujetos aleatorizados.

Los datos obtenidos de este estudio se evaluaron en cuanto a seguridad y eficacia mediante estadísticas descriptivas, además de por comparaciones adecuadas no paramétricas y paramétricas (ANOVA) de los dos grupos de tratamiento. Más específicamente, la percepción de la mejoría de los síntomas de urgencia por parte del sujeto se analizó usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) con control del efecto del centro. A no ser que se indique en contra, se analizó el cambio de las variables con respecto al valor inicial usando un modelo de ANOVA que incluye los efectos del tratamiento y el centro. Los efectos de tratamiento por centro se evaluaron agregando el término tratamiento por centro al modelo original. Si se detectaba interacción tratamiento por centro al nivel del 0,05 se verificaba la interacción. Si era posible identificar la fuente de la interacción en uno o más centros anormales, se realizaba un análisis adicional excluyendo esos centros.

Resultados

El grupo de tolterodina tuvo una intensidad inicial significativamente mayor que el grupo placebo para las tres variables de eficacia: promedio de la media diaria de la intensidad de la urgencia en la puntuación de micción (1,99 frente a 1,94; p = 0,041), promedio de la intensidad media diaria de la puntuación de los episodios de urgencia (2,10 frente a 2,06; p = 0,046), número medio de compresas diarias usadas (0,62 frente a 0,49; p = 0,05). Para explicar estos desequilibrios se decidió *post hoc* incluir el efecto inicial en el modelo de análisis.

Resultados de eficacia

La percepción de la mejoría de los síntomas de urgencia el Día 5 por parte del sujeto fue una de las dos principales variables de eficacia. El grupo de tolterodina tuvo un porcentaje mayor, estadísticamente significativo, de individuos que notificaron mejoría de síntomas el Día 5 en comparación con el placebo. Se observaron resultados similares el Día 10.

Intensidad de la urgencia de todas las micciones: El grupo de tolterodina tuvo una disminución mayor, estadísticamente significativa, de la intensidad de la urgencia en comparación con el placebo para todos los momentos de evaluación, incluido el día 1.

Intensidad de la urgencia de los episodios de urgencia: El grupo de tolterodina tuvo una disminución mayor, estadísticamente significativa, de la intensidad de la urgencia de los episodios urgentes en comparación con el placebo para todos los momentos de evaluación incluido el día 1. Para el principal momento de evaluación de interés (días 1-5), la mejoría con respecto al valor inicial fue de 0,27 para el grupo de tolterodina y 0,19 para el grupo placebo.

Número de micciones/día: El grupo de tolterodina tuvo una disminución mayor, estadísticamente significa del número de micciones en comparación con el placebo, para todos los momentos analizados. Por ejemplo, para los días 1-5, en el grupo de tolterodina se logró una reducción con respecto al valor inicial de 1,59, mientras que en el grupo placebo sólo se logró una reducción de 1,26 con respecto al valor inicial (N = 660 para tolterodina, N = 655 para placebo).

Número de episodios de urgencia/día: El grupo de tolterodina tuvo una reducción mayor, estadísticamente significativa, del número de episodios de urgencia en comparación con el placebo para todos los momentos de evaluación.

Para resumir, el grupo de tolterodina tuvo los siguientes resultados estadísticamente significativos en comparación con el placebo:

- Mayor porcentaje de sujetos que experimentaron mejoría;
- Menores puntuaciones de la intensidad de la urgencia;
- Menor número de episodios de urgencia por día;
- Menor número de micciones por día.

En su conjunto, estos resultados demuestran que 1 mg de tolterodina dos veces al día es eficaz para tratar los síntomas de urgencia y poliaquiurias con un tratamiento a corto plazo. Es importante señalar que la sensación de urgencia percibida, disminuyó significativamente después del primer día de tratamiento.

Resultados de seguridad

Setenta y un sujetos (10,8%) del grupo de tolterodina y 70 (10,7%) del grupo placebo notificaron reacciones adversas. De estos, treinta y dos (4,8%) sujetos del grupo de tolterodina y 31 (4,7%) sujetos del grupo placebo tuvieron reacciones adversas que los investigadores consideraron relacionadas con la medicación en estudio.

Tres sujetos del grupo de tolterodina y un sujeto del grupo placebo notificaron reacciones adversas graves. Tres sujetos del grupo de tolterodina y cuatro del grupo placebo interrumpieron su participación en el estudio debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas relacionadas con trastornos gastrointestinales fueron las más comúnmente notificadas: 37 (5,6%) de las mujeres con tolterodina y 32 (4,9%) de los sujetos con placebo. Las reacciones adversas asociadas a los trastornos del sistema nervioso central fueron las siguientes más comúnmente notificadas: 20 (3,0%) mujeres del grupo de tolterodina y 13 (2,0%) mujeres del grupo placebo.

Conclusiones

Este estudio demuestra que 1 mg de tolterodina dos veces al día es eficaz en la disminución de la intensidad de la sensación de urgencia y la frecuencia de las micciones en la población estudiada. Además, significativamente más sujetos del grupo de tolterodina, en comparación con el grupo placebo, notificaron una mejoría de los síntomas. Es importante señalar que las mejorías se observaron a partir del primer día de tratamiento y continuaron durante todo el periodo de tratamiento.

Esto permite suponer que una mujer que experimenta urgencia y/o poliaquiuria puede esperar observar un impacto beneficioso del tratamiento con tolterodina con un uso breve. Esto es importante puesto que permite que quienes experimentan esos síntomas se traten sólo cuando sea necesario, cuando los síntomas sean molestos o se prevea que lo sean (por ejemplo, cuando no se dispone de un servicio fácilmente accesible o no sea factible ir con poliaquiuria al servicio). El inicio rápido del beneficio terapéutico permite que el tratamiento se establezca con el criterio de "en caso necesario", basándose en los deseos de la persona de controlar sus síntomas.

REIVINDICACIONES

1. El uso de tolterodina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para la administración por vía oral a corto plazo, cuando sea necesario, a un mamífero con vejiga urinaria inestable o hiperactiva, mediante lo cual se logra un alivio sintomático de la urgencia y/o la poliaquiuria, en el que se administra una dosis de 1 mg farmacéuticamente eficaz de tolterodina o una sal farmacéuticamente acepta de la misma, en forma de un comprimido o cápsula de liberación inmediata.

2. El uso de acuerdo con de la reivindicación 1, en el que el mamífero es un ser humano.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se administran dos dosis farmacéuticamente aceptables de 1 mg de tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, diariamente con un intervalo de 8-12 horas.