



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 161**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01) **A61K 31/216** (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01) **A61K 31/439** (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01) **A61K 31/46** (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06813885 .8**

96 Fecha de presentación : **28.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1933833**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Terapia para el tratamiento de la vejiga hiperactiva.**

30 Prioridad: **02.09.2005 US 714150 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.09.2011

73 Titular/es: **THERAVIDA, Inc.**
400 S. El Camino Real Suite 1200
San Mateo, California 94402, US

72 Inventor/es: **Paborji, Mehdi**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 365 161 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

Terapia para el tratamiento de la vejiga hiperactiva

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención pertenece al campo de los compuestos farmacéuticos y de los métodos para el uso de los mismos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y la reducción de varios efectos secundarios derivados de ésta.

Descripción de la técnica relacionada

15 La vejiga hiperactiva (OAB, del inglés *overactive bladder*) se caracteriza por unas contracciones involuntarias del músculo detrusor durante el llenado de la vejiga. Estas contracciones pueden ser asintomáticas o pueden causar los tres síntomas más comunes que definen clínicamente la OAB: la frecuencia de micción; la urgencia; la incontinencia de urgencia o refleja. La frecuencia es un incremento en el número de micciones, de hasta ocho o más al día. La urgencia es el fuerte y repentino deseo de orinar. La incontinencia de urgencia, o incontinencia refleja, es la situación en la cual la urgencia de orinar no puede controlarse. La nicturia, o frecuencia de micción durante la noche que interrumpe el sueño (más de dos veces por noche), se incluye a menudo como cuarto síntoma. Los síntomas de la OAB pueden aparecer individualmente o en conjunto, y se desconoce si bien tienen una causa patológica o neurogénica.

25 La incontinencia está presente en más de la mitad de las pacientes mujeres con OAB. Este trastorno afecta a más de 33 millones de estadounidenses e implica una considerable carga económica, social y psicológica. Aunque la continua investigación en el manejo farmacológico de los trastornos del tracto urinario inferior ha llevado a diversas opciones de tratamiento, los pacientes informan menos de lo debido de síntomas de OAB y los profesionales de la salud los tratan menos de lo debido.

30 Se han utilizado diferentes tipos de medicamentos para tratar y manejar la OAB, incluyendo bloqueadores de los canales de calcio, antidepresivos tricíclicos, antagonistas α -adrenérgicos, estrógenos, y agentes anticolinérgicos. Los agentes anticolinérgicos, que ejercen sus efectos en los receptores muscarínicos y suprimen o disminuyen la intensidad de de las contracciones involuntarias del músculo detrusor, son la terapia farmacológica de primera elección para la OAB, y puede que sean la única terapia disponible cuya eficacia no está actualmente en entredicho.

35 El cloruro de oxibutinina y el tartrato de tolterodina son los agentes anticolinérgicos más extensivamente estudiados y los más ampliamente utilizados. Una reciente revisión sistemática basada en la evidencia de ensayos clínicos controlados sobre diversos agentes concluyó que las terapias anticolinérgicas mejoraban significativamente varios índices de la función del tracto urinario inferior, incluyendo la frecuencia de micción y el número de episodios de incontinencia. Una gran limitación de estos agentes es que carecen de especificidad por el tejido de la vejiga, lo que resulta en efectos secundarios molestos tales como sequedad bucal y estreñimiento.

45 Generalmente, la tolterodina se asocia a menos sequedad bucal que la oxibutinina. Se cree que esta propiedad se debe a la menor selectividad de la tolterodina por cualquiera de los 5 subtipos de receptor muscarínico (M1-M5), como por ejemplo el receptor M3, que predomina en el tejido de la parótida. La oxibutinina, más que la tolterodina, tiene una alta afinidad por este receptor, que también interviene en la contracción de la vejiga. Se ha propuesto, en base a datos en animales, que la tolterodina tiene una mayor selectividad, más que la oxibutinina, por los receptores muscarínicos de la vejiga que por los de la parótida, aunque dicho mecanismo aún no se ha aclarado. Se han utilizado los efectos en los receptores M2, que se encuentran en el músculo liso de la vejiga pero no en el tejido glandular, y por los que la tolterodina muestra una mayor afinidad que la oxibutinina, para explicar el grado

50 ligeramente menor de sequedad bucal que se asocia con los efectos terapéuticos de la tolterodina.

Otros informes sugieren que la mayor magnitud de sequedad bucal con el uso de la oxibutinina se atribuye a la formación de su principal metabolito, la desetiloxibutinina, que parece tener una mayor afinidad por el subtipo M3 de receptores, que también se expresa en las glándulas salivares. No obstante, las nuevas formulaciones de liberación prolongada de oxibutinina y tolterodina proporcionan una eficacia comparable, o quizás ligeramente superior, y una tolerabilidad potenciada en comparación con las formulaciones de liberación inmediata. Los agentes recientemente aprobados, incluyendo el cloruro de tropio, el succinato de solifenacina (Vesicare) y la darifenacina (Enablex), parecen tener un mejor perfil de efectos secundarios, es decir, una sequedad bucal ligeramente menor. Sin embargo, la sequedad bucal y el estreñimiento siguen siendo problemáticos y los pacientes dejan de tomar la medicación tras un periodo corto de terapia. Salah et al. [Am J Psychiatry 153:4, 579 (1996)] plantea la utilización de pilocarpina para el tratamiento de la xerostomía asociada al tratamiento de los trastornos depresivos utilizando desipramina. Masters [Am J Psychiatry 162:5, 1023 (2005)] expone la utilización de pilocarpina en el tratamiento de la xerostomía inducida por los medicamentos psicoactivos que tienen efectos secundarios antimuscarínicos y anticolinérgicos. Oki et al. [British Journal of Pharmacology 145, 219-227 (2005)] expone la comparación entre la unión de varios antagonistas de los receptores muscarínicos, incluyendo la oxibutinina y la solifenacina, en un modelo murino mediante la medición de la reducción de la secreción salival inducida por pilocarpina en los ratones

mediante la administración oral de un compuesto antimuscarínico. Por lo tanto, existe la necesidad en la materia de desarrollar una medicación que proporcione suficiente eficacia en el tratamiento de la OAB, con un nivel muy reducido de efectos secundarios con tal de incrementar el cumplimiento y el confort de los pacientes, y la eficacia.

5 Resumen de la invención

Aquí se describen compuestos farmacéuticos que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer compuesto y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto, en los que el primer compuesto es un agente antimuscarínico o anticolinérgico y el segundo compuesto causa la estimulación salival de la glándulas, donde el primer compuesto es la oxibutinina o la tolterodina y el segundo compuesto es la pilocarpina, para la utilización en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 es un gráfico que muestra la cantidad de flujo salival recolectado en un sujeto humano tras la administración de la oxibutinina (♦, diamante), pilocarpina (■, cuadrado), ambos (●, círculo), o ninguno (▲, triángulo).

La figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de flujo salival en relación al tiempo cero.

20 La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de un lapso de tiempo en la administración de pilocarpina, administrando la oxibutinina en t = 0 en todos los experimentos, excepto para el grupo placebo (▲, triángulo) donde no había oxibutinina, y administrando la pilocarpina en t = 0 (■, cuadrado), t = 30 min. (●, círculo), y t = 60 min. (♦, diamante).

25 La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto de diferentes proporciones de dosis entre la oxibutinina y la pilocarpina en el flujo salival.

30 La figura 5 es un gráfico que muestra la comparación de la producción salival estimulada tras la administración oral de 5 mg de oxibutinina (●, círculo), 30 mg de cevimeлина (♦, diamante), un placebo (▲, triángulo), y una combinación de oxibutinina y cevimeлина (THVD-102) (■, cuadrado).

35 La figura 6 es un gráfico que muestra la comparación de la producción salival estimulada tras la administración oral de 2 mg de tartrato de tolterodina, con varias combinaciones (2 mg de tolterodina/ 5 mg de pilocarpina y 2mg de tolterodina/10 mg de pilocarpina, administrando la pilocarpina en diferentes momentos), y un placebo.

La figura 7 es un gráfico que muestra la relación entre el momento de la administración de 10 mg de pilocarpina y la producción salival estimulada tras la administración oral de 2 mg de tartrato de tolterodina.

Descripción detallada de las realizaciones preferibles.

40 Las principales limitaciones del tratamiento de la vejiga hiperactiva (OAB) son los efectos secundarios de la sequedad bucal y el estreñimiento. El enfoque actual para contrarrestar la sequedad bucal se basa en el desarrollo de la liberación sostenida de la porción activa, tales como oxibutinina o tolterodina. Los pacientes que toman medicación para la OAB aún padecen estos efectos secundarios y por esto su calidad de vida se ve entorpecida significativamente hasta el punto que la mayoría de los pacientes interrumpen el tratamiento tras unos 4-6 meses.

50 De este modo, en un primer aspecto, la presente invención está relacionada con un compuesto farmacéutico que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer compuesto y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un agente antimuscarínico o anticolinérgico y el segundo compuesto causa la estimulación salival de la glándulas, donde el primer compuesto es la oxibutinina o la tolterodina y el segundo compuesto es la pilocarpina, para la utilización en el tratamiento de la vejiga hiperactiva (OAB).

55 En algunas realizaciones, el primer compuesto es la oxibutinina, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. La oxibutinina es el ingrediente activo que se encuentra en fármacos como el Ditropan®; el Ditropan XL®; y el Oxytrol®. La oxibutinina es un fármaco anticolinérgico, por lo que suprime las contracciones involuntarias del músculo liso de la vejiga. También se cree que la oxibutinina tiene actividad sobre receptores muscarínicos, lo que potencia su eficacia sobre la OAB, pero también puede ser el motivo que causa su efecto secundario más prevalente, la sequedad bucal.

60 En algunas realizaciones, el primer compuesto es la tolterodina, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma. La tolterodina, cuyo nombre químico es ácido (R)-2-[3-[bis(1-metiletil-amino)-1-fenilpropil]-4-metilfenol[R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxi-butanedionico, es un antagonista de los receptores muscarínicos y es el ingrediente activo que se encuentra en fármacos como el Detrol® (en forma de tartrato de tolterodina).

65 El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una formulación de un compuesto que no causa una irritación significativa en el organismo al que se administra y que no anula la actividad biológica y las propiedades del

compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de la invención con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y semejantes. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto de la invención con una base para formar una sal tal como la sal de amonio, las sales de metales alcalinos, tales como la sal de sodio o potasio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal de calcio o magnesio, las sales de bases orgánicas tales como la diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales derivadas de las mismas con aminoácidos tales como la arginina, la lisina, y semejantes.

A lo largo de la presente descripción, cuando se nombra un compuesto determinado, se entiende que el nombre hace referencia tanto a las bases libres, o los ácidos libres, del compuesto, como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De este modo, por ejemplo, el alcance del término "tolterodina" cubre tanto las bases libres de la tolterodina, es decir, el ácido (R)-2-[3-[bis(1-metiletil-amino)-1-[fenilpropil]-4-metilfenol[R-(R*,R*)]-2;3-dihidroxi]butanediónico, y sus varias sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el tartrato de tolterodina.

Un profármaco hace referencia a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Frecuentemente, los profármacos son útiles porque, en algunas situaciones, pueden administrarse más fácilmente que los fármacos originales. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en compuestos farmacéuticos respecto al fármaco original, o puede demostrar una mejor palatabilidad o una mayor facilidad de formulación. Un ejemplo, no limitante, de profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la difusión a través de la membrana celular, donde la solubilidad acuosa es perjudicial para la movilidad, pero que luego se hidroliza metabólicamente a ácido carboxílico, la entidad activa, dentro de la célula, donde la solubilidad acuosa es beneficiosa. Otro ejemplo de profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para proporcionar la porción activa.

A lo largo de la presente descripción, cuando se menciona un compuesto particular mediante su nombre, por ejemplo, la oxibutinina, la tolterodina o la pilocarpina, se entiende que el alcance de la presente descripción abarca sales farmacéuticamente aceptables del compuesto nombrado. También, si el compuesto nombrado contiene un centro quiral, el alcance de la presente descripción, también incluye compuestos que contengan la mezcla racémica de los dos enantiómeros, así como compuestos que contengan cada enantiómero individual y sustancialmente libre del otro enantiómero. Así, por ejemplo, aquí se contempla un compuesto que contiene el enantiómero S sustancialmente libre del enantiómero R, o un compuesto que contiene el enantiómero R sustancialmente libre del enantiómero S. Por "sustancialmente libre" se entiende que el compuesto contiene menos del 10%, o menos del 8%, o menos del 5%, o menos del 3%, o menos del 1% del enantiómero secundario. Si el compuesto nombrado contiene más de un centro quiral, el alcance de la presente descripción también incluye compuestos que contienen una mezcla de varios diastereoisómeros, así como compuestos que contengan cada diastereoisómero sustancialmente libre de los otros diastereoisómeros. Así, por ejemplo, la oxibutinina comercialmente disponible es una mezcla racémica que contiene dos enantiómeros separados. La mención de "la oxibutinina" a lo largo de esta descripción incluye compuestos que contienen la mezcla racémica de la oxibutinina, los compuestos que contienen el enantiómero (+) sustancialmente libre del enantiómero (-), y compuestos que contienen el enantiómero (-) sustancialmente libre del enantiómero (+). Además, por ejemplo, la pilocarpina comercialmente disponible, que es un alcaloide natural, contiene dos estereocentros. El alcance de la presente invención incluye compuestos farmacéuticos que contienen los cuatro diastereoisómeros, compuestos farmacéuticos que contienen la mezcla racémica de los isómeros R,R y S,S, compuestos farmacéuticos que contienen la mezcla racémica de los isómeros R,S y S,R, compuestos farmacéuticos que contienen el enantiómero R,R sustancialmente libre de los otros diastereoisómeros, compuestos farmacéuticos que contienen el enantiómero S,S sustancialmente libre de los otros diastereoisómeros, compuestos farmacéuticos que contienen el enantiómero R,S sustancialmente libre de los otros diastereoisómeros, y compuestos farmacéuticos que contienen el enantiómero S,R sustancialmente libre de los otros diastereoisómeros.

En algunas realizaciones, la presente invención hace referencia a un compuesto farmacéutico que contiene oxibutinina y pilocarpina para su utilización en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. En otras realizaciones, la presente invención hace referencia a un compuesto farmacéutico que contiene tolterodina y pilocarpina para su utilización en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

Los compuestos adecuados para los compuestos y métodos descritos aquí pueden utilizarse en varias formulaciones. Ciertas formulaciones afectan la proporción en la que el compuesto entra en la circulación sanguínea del paciente. De este modo, algunas formulaciones son formulaciones de liberación inmediata mientras que otras formulaciones son de liberación retardada, liberación sostenida o liberación prolongada.

De este modo, en algunas realizaciones, el primer compuesto está en formulación de liberación inmediata, mientras que en otras realizaciones el primer compuesto está en formulación de liberación retardada, y en otras realizaciones el primer compuesto está en formulación de liberación sostenida, e incluso en otras realizaciones el primer compuesto está en formulación de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el segundo compuesto está en

formulación de liberación inmediata, mientras que en otras realizaciones el segundo compuesto está en formulación de liberación retardada, y en otras realizaciones el segundo compuesto está en formulación de liberación sostenida, e incluso en otras realizaciones el segundo compuesto está en formulación de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el tercer compuesto está en formulación de liberación inmediata, mientras que en otras realizaciones el tercer compuesto está en formulación de liberación retardada, y en otras realizaciones el tercer compuesto está en formulación de liberación sostenida, e incluso en otras realizaciones el tercer compuesto está en formulación de liberación prolongada.

Los compuestos descritos aquí son particularmente útiles para atenuar los efectos secundarios principales en el tratamiento de la OAB, es decir la sequedad bucal y/o el estreñimiento, mejorando la tolerabilidad, y potenciando el cumplimiento por parte del paciente mientras se mejora la calidad de vida del paciente.

Un paciente que necesita el tratamiento aquí descrito es un paciente que padece vejiga hiperactiva. El paciente puede también ser alguien que encuentra incómodas las terapias vigentes para la vejiga hiperactiva, y/o encuentra los efectos secundarios, tales como la sequedad bucal o el estreñimiento, suficientemente intolerables como para necesitar terapia complementaria para aliviar los efectos secundarios. El paciente también puede ser aquél que está considerando suspender la terapia para la vejiga hiperactiva debido a los efectos secundarios de la terapia. En algunas realizaciones, un paciente al que recientemente se le ha diagnosticado vejiga hiperactiva pero que aún no ha sido tratado es consecuentemente un paciente que necesita los métodos y compuestos de tratamiento descritos aquí. En estas realizaciones, el paciente empieza la terapia utilizando los métodos y las combinaciones descritas aquí con tal de que el paciente no experimente ninguno de los efectos secundarios, o experimente los efectos secundarios en menor grado.

En algunas realizaciones, el paciente puede estar padeciendo de vejiga hiperactiva, urgencia, estrés, e incontinencia mixta.

Debe tenerse en cuenta que tomar simplemente la pilocarpina HCl comercialmente disponible, por ejemplo, comprimidos Salagen®, o cualquiera de los estimulantes de las glándulas salivales en conjunto con los fármacos para la OAB no es efectivo en relación al alivio del efecto secundario de la sequedad bucal. Algunos tratamientos efectivos combinan el perfil farmacocinético de la pilocarpina con los perfiles farmacocinéticos de los agentes para la OAB, es decir, la oxibutinina y la tolterodina.

Por consiguiente, en algunas realizaciones de los métodos citados con anterioridad, el primer y el segundo compuestos se administran de tal forma que el pico de concentración plasmática para el primer compuesto aparece aproximadamente al mismo tiempo tras la administración que el pico de concentración plasmática del segundo compuesto. De este modo, los dos compuestos pueden administrarse simultáneamente, pero formularse de tal forma que el retraso en su liberación haga que los dos picos de concentración plasmática aparezcan aproximadamente al mismo tiempo. En otras realizaciones, un compuesto se administra a un intervalo de tiempo determinado posterior al otro compuesto con tal de asegurar que los picos de concentración plasmática aparecen al mismo tiempo.

En otras realizaciones de los métodos citados con anterioridad, el primer y el segundo compuestos se administran de tal forma que el momento en que aparece el menor flujo salival a causa de la acción del primer compuesto corresponde aproximadamente con el momento en que aparece el mayor flujo salival a causa de la acción del segundo compuesto. De este modo, los dos compuestos pueden administrarse simultáneamente, pero estar formulados de tal forma que el retraso en su liberación haga que el momento del pico de flujo salival para el segundo compuesto aparezca aproximadamente al mismo tiempo que el momento de menor flujo salival para el primer compuesto. En otras realizaciones, un compuesto se administra a un intervalo de tiempo determinado posterior al otro compuesto con tal de asegurar que los momentos del pico y la caída del flujo salival coinciden.

En algunas realizaciones de los métodos citados con anterioridad, el primer y el segundo compuestos se administran de tal forma que la proporción de sus concentraciones plasmáticas, en un punto dado tras su administración, es un valor predeterminado. Los expertos en la materia reconocen que la proporción de las concentraciones plasmáticas no es necesariamente la misma que la proporción de las cantidades del compuesto administrado. Los compuestos se digieren de formas diferentes en el intestino, atraviesan la pared del intestino de diferente modo, y tienen una proporción diferente de metabolismo hepático de primer paso. Además, la proporción de aclaramiento a través del riñón es diferente para los diferentes compuestos. Así, por ejemplo, aunque dos compuestos se administren en cantidades molares equivalente, sus concentraciones plasmáticas en un momento dado tras la administración pueden ser significativamente diferentes. Los métodos descritos aquí tienen en cuenta la farmacocinética de la ingestión y el metabolismo de los fármacos, de manera que la proporción de los dos compuestos en el momento de la administración se ajusta de tal forma que los dos compuestos tengan una proporción de concentración plasmática predeterminada.

En otras realizaciones de los métodos citados con anterioridad, el primer y el segundo compuestos se administran de tal forma que el momento de máximo efecto terapéutico del compuesto que estimula el flujo salival coincide con el momento de aparición máxima de los efectos secundarios del compuesto terapéutico para la OAB. Así, los dos compuestos pueden administrarse simultáneamente, pero formularse de tal forma que el retraso en sus liberaciones

5 haga que el efecto terapéutico máximo del segundo compuesto aparezca aproximadamente en el momento en que la magnitud de los efectos secundarios del primer compuesto es máxima. En otras realizaciones, un compuesto se administra tras un intervalo de tiempo después del otro compuesto con tal de asegurar que el máximo efecto terapéutico del segundo compuesto aparece aproximadamente en el momento en que la magnitud de los efectos secundarios del primer compuesto es máxima.

10 En algunas realizaciones la forma farmacéutica se diseña en forma de liberación sostenida de un agente en combinación con, o bien liberación sostenida, o inmediata del segundo agente para asegurar que los picos de concentraciones plasmática aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Además, la forma farmacéutica puede diseñarse en base a los perfiles farmacocinéticos, donde el pico de concentración plasmática de un compuesto, por ejemplo del agente estimulador de la glándula salival, por ejemplo la pilocarpina, se corresponde con la magnitud máxima de sequedad bucal causada por el fármaco para la OAB, por ejemplo la oxibutinina.

15 De este modo, algunos de los compuestos farmacéuticos que se contemplan para su utilización tal y como se describe aquí incluyen, pero no se limita a:

oxibutinina o tolterodina de liberación inmediata, en combinación con pilocarpina y tegaserod;

20 oxibutinina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y pilocarpina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada);

oxibutinina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y pilocarpina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y tegaserod de liberación sostenida;

25 oxibutinina o tolterodina de liberación inmediata, y pilocarpina en formulación de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada), y tegaserod;

oxibutinina o tolterodina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y pilocarpina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y tegaserod de liberación sostenida;

30 oxibutinina o tolterodina de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y pilocarpina en formulación de liberación retardada (ya sea sostenida o prolongada) y tegaserod en formulación de liberación inmediata.

35 Sin adherirse a ninguna teoría en particular, el tratamiento mejorado para la OAB que se describe aquí para contrarrestar la sequedad bucal y el estreñimiento se basa en un enfoque mecanicista que trabaja a nivel del receptor, es decir, el efecto adverso de estos antagonistas muscarínicos M2/M3 se contrarresta o se anula con agentes colinérgicos que trabajan en sentido contrario pero en consonancia con la terapia deseada.

40 Además de reducir los efectos secundarios adversos que experimentan los pacientes tratados para la vejiga hiperactiva, los métodos y compuestos descritos aquí tienen ventajas adicionales. Actualmente, la dosis de los fármacos para el tratamiento, como la oxibutinina, está limitada a causa de los efectos secundarios. Algunos pacientes que padecen vejiga hiperactiva no pueden tolerar las dosis que proporcionan una terapia adecuada a causa de los efectos secundarios adversos, por ejemplo, la sequedad bucal. Estos pacientes continúan padeciendo de vejiga hiperactiva aunque toman su medicación, únicamente porque la medicación no se administra a una dosis efectiva. Mediante la disminución de los efectos secundarios utilizando los métodos y compuestos descritos aquí, puede prescribirse que el paciente tome los fármacos del tratamiento, tales como la oxibutinina, a dosis más altas. Estas dosis más altas dan lugar a una vejiga menos activa y a un incremento de la capacidad intrínseca de la vejiga.

50 Así pues, en otro aspecto, aquí se describe la utilización de los compuestos para incrementar la capacidad de la vejiga, incluyendo la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer compuesto y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto, donde el primer compuesto es un agente antimuscarínico o un anticolinérgico, tal y como se describe arriba, y el segundo compuesto causa la estimulación de las glándulas salivales, tal y como se describe arriba.

55 En otro aspecto, aquí se describe un compuesto farmacéutico que contiene una combinación de:

un agente antimuscarínico o anticolinérgico, tal y como se describe aquí, y un compuesto que causa la estimulación de las glándulas salivales, tal y como se describe aquí;

60 un agente antimuscarínico o anticolinérgico, tal y como se describe aquí, y un compuesto que alivia el estreñimiento, tal y como se describe aquí; o

65 un agente antimuscarínico o anticolinérgico, tal y como se describe aquí, y un compuesto que causa la estimulación de las glándulas salivales, tal y como se describe aquí, y un compuesto que alivia el estreñimiento, tal y como se describe aquí; y

un transportador, un disolvente o un excipiente fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos.

5 El término "compuesto farmacéutico" hace referencia a una mezcla de un compuesto de la invención con otros compuestos químicos, tales como disolventes, lubricantes, agentes de carga, desintegrantes o transportadores. El compuesto farmacéutico facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas para administrar un compuesto en la materia, incluyendo, pero no limitado a, la administración oral, la inyección, la inhalación, el aerosol, la administración parenteral, y la tópica. Los compuestos farmacéuticos también pueden obtenerse mediante la reacción de compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y semejantes.

15 El término "transportador" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en las células o en los tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un transportador de utilización común ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos hacia la célula o los tejidos de un organismo.

20 El término "disolvente" define unos compuestos químicos disueltos en agua que disolverán el compuesto de interés así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. En la materia se utilizan sales disueltas en soluciones tamponadas como disolventes. Una solución tamponada de uso común es el tampón fosfato salino ya que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Dado que los tampones salinos pueden controlar el pH de una solución a concentraciones bajas, un disolvente tamponado raramente modifica la actividad biológica del compuesto.

25 En algunas realizaciones, una misma sustancia puede actuar como transportador, disolvente, o excipiente, o tener dos de los tres roles, o tenerlos los tres. De este modo, un solo aditivo en el compuesto farmacéutico puede tener múltiples funciones.

El término "fisiológicamente aceptable" define un transportador o disolvente que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto.

30 Los compuestos farmacéuticos descritos aquí pueden administrarse *per se* a un paciente humano, o en compuestos farmacéuticos donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia combinada, o con transportadores o excipiente(s) adecuados. Se pueden encontrar técnicas para la formulación y la administración de los compuestos de la presente solicitud en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

35 Las vías adecuadas de administración pueden incluir, por ejemplo, la oral, la transdérmica, la rectal, la transmucosa, la administración intestinal; la administración parenteral, incluyendo las inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas e intramedulares, así como la inhalación, la vía intratecal, la vía intraventricular directa, la vía intraperitoneal, la vía intranasal, o las inyecciones intraoculares.

40 Como alternativa, el compuesto se puede administrar de forma local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante la inyección del compuesto directamente en el área renal o cardíaca, a menudo en un depósito o en forma de formulación de liberación sostenida, prolongada o retardada. Además, se puede administrar el compuesto por vía transdérmica.

45 Los compuestos farmacéuticos de la presente invención pueden producirse de manera conocida, por ejemplo, mediante los procesos de mezcla convencional, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

50 Así, los compuestos farmacéuticos para la utilización de acuerdo con la presente invención pueden formularse de forma convencional utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables incluyendo excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida y de los perfiles farmacocinéticos deseados para cada componente de la terapia combinada. Cualquiera de las técnicas, transportadores, y excipientes conocidos puede utilizarse cuando sea adecuado y sea habitual en la materia; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, mencionado arriba.

60 Para la inyección, los agente de la invención pueden formularse en forma de solución acuosa, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles como la solución de Hanks, la solución de Ringer, o el tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se utilizan agentes de penetración apropiados en la formulación para la barrera que se quiere permeabilizar. Dichos agentes de penetración son generalmente conocidos en la materia.

65 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente mediante la combinación de los compuestos activos con transportadores fisiológicamente aceptables conocidos en la materia. Dichos transportadores permiten que los compuestos de la invención sean formulados como comprimidos, píldoras,

grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, papillas, suspensiones y semejantes, para la ingestión oral por parte de un paciente con necesidad de tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas para la utilización oral pueden obtenerse mediante la mezcla de uno o más excipientes sólidos con la combinación farmacéutica de la invención, pulverizando opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados son, en particular, agentes de relleno como azúcares, incluyendo la lactosa, la sacarosa, el manitol, o el sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, el almidón de maíz, el almidón de trigo, el almidón de arroz, el almidón de patata, la gelatina, la goma tragacanto, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetil-celulosa, la carboximetilcelulosa sódica, y/o la polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, el agar, o el ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato sódico.

Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados. Con este fin, se pueden utilizar soluciones de azúcares concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los recubrimientos de la grageas para la identificación o caracterización de las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, como el glicerol o el sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en combinación con agentes de relleno, como la lactosa, aglutinantes como los almidones, y/o lubricantes como el talco o el estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben presentarse en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, los compuestos pueden tomar forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional.

Los compuestos también pueden estar formulados en forma de composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención.

Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse en forma de sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden estar formadas a partir de muchos ácidos, incluyendo pero no limitado al clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico y semejantes. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que los ácidos o las bases libres correspondientes. Los compuestos farmacéuticos adecuados para la utilización en la presente invención incluyen compuestos que contienen los ingredientes activos en una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado. Más específicamente, por una cantidad terapéuticamente efectiva se entiende una cantidad de un compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

Por lo general, el rango de la dosis del compuesto administrado al paciente puede ir de entre unos 0,5 a unos 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más dosis que se dan a lo largo de uno o más días, en relación a las necesidades del paciente. Debe tenerse en cuenta que para la mayoría de los compuestos específicos mencionados en la presente descripción, se han establecido la dosificación para humanos para el tratamiento de al menos algunos trastornos. Por ejemplo, para la oxibutinina y la tolterodina, la dosis preferible es de entre 0,1 mg y 50 mg, y la dosis más preferible es de entre 1 mg y 30 mg. Otros rangos de dosis incluyen dosis de entre 10 y 50 mg, de entre 20 y 50 mg, de entre 30 y 50 mg, de entre 40 y 50 mg, de entre 20 y 40 mg, de entre 10 y 20 mg, de entre 10 y 30 mg, de entre 20 y 30 mg, y de entre 30 y 40 mg. La dosis puede ser también de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, o 50 mg. Para la pilocarpina, la dosis preferible es de entre 0,1 mg y 50 mg, y la dosis más preferible es de entre 1 mg y 30 mg. Otros rangos de dosis incluyen dosis de entre 10 y 50 mg, de entre 20 y 50 mg, de entre 30 y 50 mg, de entre 40 y 50 mg, de entre 20 y 40 mg y de entre 30 y 40 mg. La dosis puede ser también de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, o 50 mg. Para el tegaserod, la dosis preferible es de entre 0,05 mg y 50 mg, y la dosis más preferible es de entre 0,5 mg y 2 mg. Otros rangos de dosis incluyen dosis de entre 10 y 50 mg, de entre 20 y 50 mg, de entre 30 y 50 mg, de entre 40 y 50 mg, de entre 20 y 40 mg, de entre 30 y 40 mg, de entre 0,5 y 1 mg, y de entre 1 y 2 mg. La dosis puede ser también de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg y 2mg.

Aunque la dosificación exacta puede determinarse en base a un esquema fármaco a fármaco, en la mayoría de casos, se pueden hacer generalizaciones en relación a las dosificaciones. El régimen de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,001 mg y 1000 mg de cada ingrediente, preferiblemente entre 0,01 mg y 500 mg, por ejemplo entre 1 y 200 mg de cada ingrediente de los compuestos farmacéuticos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, calculados en forma de base o ácido libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día o por semana. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma continua, ya sea en las formas de liberación sostenida, retardada o prolongada, preferentemente a una dosis para cada ingrediente de hasta 500 mg por día. De este modo,

la dosificación total diaria mediante la administración oral de cada ingrediente será habitualmente de entre 0,1 mg y 2000 mg. Convenientemente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante un día, una semana o más, o durante meses o años.

- 5 En caso de administración local o de absorción selectiva, puede que la concentración efectiva local del fármaco no esté relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad del compuesto administrado dependerá, desde luego, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la severidad de la enfermedad, de la forma de administración y del juicio del médico que lo prescribe.

10

EJEMPLOS

Los ejemplos descritos a continuación no son limitantes y no son más que para ilustrar varios aspectos de la invención. De este modo, el ámbito de aplicación de la invención será determinado por las reivindicaciones anexadas.

15

Ejemplo 1: Combinación de un fármaco para la OAB y un estimulante de la glándula salival para el tratamiento de individuos con vejiga hiperactiva

20

Se identifica un individuo con vejiga hiperactiva. Al individuo se le dan 5 mg de oxibutinina de dos a cuatro veces al día además de 5 mg de pilocarpina dos o tres veces al día. Si el individuo se sigue quejando de sequedad bucal, la dosis de pilocarpina se incrementa hasta los 10 mg, dos o tres veces al día. La dosis puede incrementarse hasta los 20 mg, o los 50 mg, en caso de que sea necesario. Cada dosis de oxibutinina puede incrementarse hasta los 10, 15, 20, o 30 mg.

25

Ejemplo comparativo 2: Combinación de un fármaco para la OAB y tegaserod para el tratamiento de individuos con vejiga hiperactiva

30

Se identifica un individuo con vejiga hiperactiva. Al individuo se le dan 5 mg de oxibutinina de dos a cuatro veces al día además de 2 mg de tegaserod dos veces al día. Si el individuo se sigue quejando de estreñimiento, la dosis de tegaserod se incrementa hasta los 6 mg, dos veces al día. La dosis puede incrementarse hasta los 12 mg, 20 mg, o 50 mg, en caso de que sea necesario. La dosis de oxibutinina puede incrementarse hasta los 10, 15, 20, o 30 mg.

35

Ejemplo 3: Sinopsis del protocolo de un estudio clínico

Se lleva a cabo un estudio para evaluar el efecto de la oxibutinina y la pilocarpina, solas y en combinación frente a un placebo en relación a la producción salival en voluntarios sanos. Los objetivos del estudio son determinar el flujo salival y el grado de sequedad bucal tras la administración oral de oxibutinina y pilocarpina, solas o en combinación, frente a un placebo, y determinar el efecto de la oxibutinina y la pilocarpina, solas o en combinación, en relación al volumen /vaciado de orina y a los signos vitales.

40

En cada periodo del tratamiento, tras una noche de ayuno, los sujetos entran en la clínica y después de que se realicen las mediciones de referencia, se les asigna aleatoriamente una de las cuatro medicaciones

45

- Oxibutinina (5 mg) seguida por placebo después de 30 minutos.

- Pilocarpina (5 mg) seguida por placebo después de 30 minutos.

50

- Placebo seguido por placebo después de 30 minutos.

- Oxibutinina (5 mg) seguida por pilocarpina (5 mg) después de 30 minutos.

Se realizan las siguientes mediciones previamente a la dosis y en intervalos frecuentes durante las 6 horas posteriores a ésta:

55

- El flujo salival se determina mediante la masticación de Parafilm durante 2 minutos

- La sequedad bucal se determina mediante VAS

60

- Se mide el volumen de orina/vacío y la frecuencia durante las 6 horas posteriores a la dosis

- Se toman muestras de sangre para las farmacocinéticas antes de la dosis, y tras 0,5, 1, 2, 3, 4, y 6 horas de la dosis

65

- La ingestión de alimentos y agua está estandarizada durante el periodo de 6 horas.

El estudio se realiza a doble ciego, aleatorizado, controlado con un placebo, con 4 secuencias (4 dosis a lo largo de 4 semanas), administrándose los fármacos oralmente en forma de dosis única. Existe un periodo de lavado de una semana entre los días del estudio. La población del estudio se escoge de la siguiente manera:

- 5 • Voluntarios sanos
- 12 sujetos
- Hombres o mujeres no embarazadas de ≥ 18 años
- 10 • Peso IMC 18-28
- Sin alergias conocidas a los agentes antimuscarínicos
- 15 • Sin antecedentes de glaucoma, retención urinaria, arritmias cardíacas
- Sin medicaciones de venta libre, suplementos nutricionales o vitaminas durante los 10 días de inscripción al estudio y durante todo el estudio.

20 Las evaluaciones (a excepción de la producción de orina) se llevan a cabo: 0,5 h. y 10 minutos antes de la dosis, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, y 6 horas después de la dosis. Se evaluó lo siguiente:

- 1) Flujo salival estimulado
- 25 2) Sequedad bucal (VAS)
- 3) Volumen de orina/vacío a lo largo de las 6 horas posteriores a la dosis
- 4) La farmacocinética de la oxibutinina y la pilocarpina

30 Se toman precauciones de seguridad estándar, tales como la realización de un examen físico, la historia clínica, el registro de la medicación concomitante, un ECG, un análisis hematológico, un análisis clínico químico y un análisis de orina durante el cribado y en el momento de terminación del estudio; la detección en orina de drogas/alcohol antes de la dosis en cada periodo, el registro de los signos vitales (frecuencia cardíaca y presión arterial): antes de la dosis y en intervalos de 30 min. durante 6 horas; y la concienciación de los acontecimientos adversos a lo largo del estudio y entre los periodos del mismo.

Ejemplo 4: Estudio de casos sobre la combinación de oxibutinina y pilocarpina

40 En este estudio, se midió el efecto de la oxibutinina, la pilocarpina, la combinación de las dos, y de un placebo en seis estudios separados, aunque idénticos, realizados sobre un solo individuo.

45 Efecto de la oxibutinina – Se dio a un sujeto humano sano una dosis de 5 mg de oxibutinina HCl y se midió la cantidad de salivación con el transcurso del tiempo durante un periodo de 8 horas. Como se muestra en la figura 1 (♦, diamante), la cantidad de flujo salival recolectada durante periodos de 2 minutos descendió tras la dosificación de oxibutinina y el flujo salival se mantuvo bajo durante las 3 horas posteriores. La cantidad de flujo salival comenzó a aumentar después de 3 h. y continuó aumentando, alcanzando el nivel previo a la dosis 8 h. después de ésta. Los datos que este estudio generó son congruentes con los datos de la literatura.

50 Efecto de la pilocarpina – Se evaluó el efecto de la pilocarpina HCl en un estudio en humanos separado, realizado en un sujeto humano sano, para asegurar que la pilocarpina ciertamente aumenta el flujo de la glándula salival. Esto se demostró como se muestra en la figura 1 (■, cuadrado). La cantidad de saliva recolectada durante periodos de 2 minutos aumentó notablemente tras la dosificación y el flujo salival comenzó a disminuir tras el pico observado a la media hora. La disminución en el flujo salival continuó hasta alcanzar el nivel de flujo salival normal y previo a la dosis, tras unas 5 h.

60 Efecto del placebo – En la tercera etapa del estudio en humanos, se evaluó el efecto de un placebo. Dado que se trataba de un ensayo no cegado, se midió el flujo salival sin haber tomado ninguna medicación ni un verdadero placebo, aunque se siguió el mismo protocolo que en los otros estudios. Como se muestra en la figura 1 (▲, triángulo), la variación en el flujo salival con el transcurso del tiempo es mínima y el flujo salival medio es de unos 2 g/2 min., de acuerdo con la literatura publicada.

65 Efecto de la combinación de oxibutinina y Pilocarpina – En un estudio en humanos separado, se administró la combinación de oxibutinina y pilocarpina a un sujeto humano sano. Se administraron 5 mg de oxibutinina seguidos 30 minutos después por 5 mg de pilocarpina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 1 (●, círculo).

Como se muestra en la figura 1, la disminución del flujo salival causada por la oxibutinina se compensó adecuadamente por el aumento del flujo salival inducido por la pilocarpina. Por consiguiente, la cantidad de flujo salival se mantuvo a un nivel similar al previo a la dosis. La figura 1 además muestra que la cantidad de flujo salival medido para el estudio de la combinación fue similar a la del estudio del placebo. Por lo tanto, la administración de 5 mg de pilocarpina media hora después de la administración de 5 mg de oxibutinina neutralizó completamente los efectos secundarios adversos de la oxibutinina.

Los porcentajes de desviación del flujo salival a partir del valor basal tras la administración de pilocarpina, oxibutinina, la combinación de pilocarpina y oxibutinina (administrándose la pilocarpina 30 min. después de la oxibutinina), y un placebo se representaron en un gráfico en relación al tiempo y se muestran en la figura 2. El porcentaje de desviación para el estudio de la combinación, en el que la pilocarpina se administró 30 min. después de la oxibutinina, (●, círculo) es mínimo y no es significativamente diferente del valor basal o del placebo (▲, triángulo), sugiriendo que la estrategia de la combinación elimina el efecto secundario principal de la terapia para la OAB.

Efecto del momento de administración de pilocarpina en relación a la administración de oxibutinina – En dos estudios en humanos adicionales, se midió el efecto del momento de administración de la pilocarpina. En un estudio, se administró la combinación de oxibutinina y pilocarpina a un sujeto humano sano. Se administraron simultáneamente 5 mg de oxibutinina y 5 mg de pilocarpina al sujeto. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 3 (■, cuadrado). En el último estudio, se administró la combinación de oxibutinina y pilocarpina a un sujeto humano sano. Se administraron al sujeto 5 mg de oxibutinina seguidos tras 60 min. de 5 mg de pilocarpina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 3 (♦, diamante).

La figura 3 muestra el efecto del retraso temporal en la administración de la pilocarpina. Todos los estudios están comparados con placebo (▲, triángulo). Cuando la oxibutinina y la pilocarpina se administran al mismo tiempo (■, cuadrado), aparece un incremento inicial del flujo salival, que alcanza un máximo aproximadamente en $t = 30$ min. y hasta menos de alrededor de $t = 60$ min., pero luego desciende a niveles normales (placebo) aproximadamente en $t = 1$ h. y se mantiene a este nivel. Cuando la pilocarpina se administra 60 minutos después de la oxibutinina (♦, diamante), aparece un descenso abrupto del flujo salival que perdura hasta aproximadamente $t = 1$ h., tras el cual aparece un gran aumento del flujo salival, con un máximo que ocurre aproximadamente en $t = 3$ hrs. El flujo salival vuelve a los valores normales (placebo) aproximadamente en $t = 5$ h. No obstante, cuando la pilocarpina se administra 30 minutos después de la oxibutinina (●, círculo), aparece un pequeño descenso del flujo salival con un mínimo aproximadamente en $t = 30$ min., pero vuelve a los valores normales (placebo) en una hora. Efecto de la relación entre las dosis de oxibutinina y pilocarpina – En este experimento se compararon los resultados de dos relaciones distintas entre las dosis de oxibutinina y pilocarpina con los resultados de un placebo y la administración de oxibutinina sola. En un experimento, se administraron 5 mg de oxibutinina a un individuo sano y se midió el flujo salival durante 8 horas. Los resultados se muestran en la figura 4 (♦, diamante). Utilizando un protocolo similar, se administraron 5 mg de oxibutinina a un individuo sano en $t = 0$, seguidos de 5 mg de pilocarpina en $t = 30$ min. Los resultados se muestran en la figura 4 (●, círculo). Asimismo, se administraron 10 mg de oxibutinina a un individuo sano en $t = 0$, seguidos de 5 mg de pilocarpina en $t = 30$ min. Los resultados se muestran en la figura 4 (-, guión). Finalmente, los resultados se compararon con la administración de un placebo (figura 4 (▲, triángulo)).

Los resultados que se muestran en la figura 4 sugieren que el aumento de la oxibutinina de 5 a 10 mg lleva a una disminución en la salivación. El aumento en la proporción de 1:1 a 2:1 perturba el equilibrio entre la disminución de la salivación producida por la oxibutinina y el aumento de la salivación producido por la pilocarpina, respectivamente. Se observa que el flujo salival para la proporción 2:1 de oxibutinina:pilocarpina es similar al de la administración de 5 mg de oxibutinina sola, lo que sugiere que en este experimento la cantidad de 5 mg de pilocarpina no es suficiente para compensar la disminución del flujo salival causado por el aumento de la cantidad de oxibutinina de 5 a 10 mg. Consecuentemente, una proporción de dosis efectiva para la combinación de oxibutinina y pilocarpina es cuando se administran 5 mg de cada fármaco a un paciente.

Concentración plasmática de oxibutinina – En un estudio separado, se midió la concentración plasmática de la oxibutinina en dos grupos de sujetos: un grupo recibió 5 mg de oxibutinina sola y el otro grupo recibió 5 mg de oxibutinina seguidos de 5 mg de pilocarpina tras 30 min. Las concentraciones plasmáticas se midieron antes de la administración de la oxibutinina y 1, 2, 3, 4, y 6 horas después de su administración. Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2, más abajo. La tabla 1 muestra los niveles plasmáticos de la oxibutinina tras la administración de 5 mg de oxibutinina sola, en un ensayo clínico controlado con placebo, ciego, cuádruplemente cruzado realizado en 12 sujetos masculinos. La tabla 2 muestra los niveles plasmáticos de la oxibutinina tras la administración de 5 mg de oxibutinina seguidos de la administración de 5 mg de pilocarpina después de 30 min. de la administración de la oxibutinina, en un ensayo clínico controlado con placebo, ciego, cuádruplemente cruzado realizado en 12 sujetos masculinos.

Tabla 1

Número de Sujeto	Nivel plasmático de oxibutinina (ng/ml)					
	Tiempo (en horas) tras la administración de oxibutinina					
	0	1	2	3	4	6
1	0,000	0,980	1,760	1,620	0,869	0,786
2	0,000	5,380	2,910	2,410	1,490	1,150
3	0,000	9,840	3,870	2,320	1,840	1,150
4	0,120	3,250	1,990	1,270	1,070	0,783
5	0,020	16,000	9,260	3,920	4,690	1,900
6	0,000	2,600	1,400	1,230	1,140	1,330
7	0,000	15,420	6,110	2,700	2,390	0,650
8	0,000	7,600	2,890	1,530	0,010	0,000
9	0,000	3,910	2,580	0,440	0,210	0,190
10	0,000	7,230	3,120	1,330	0,880	0,190
11	0,000	4,900	1,820	0,970	0,340	0,560
12	0,000	3,200	1,520	0,790	0,230	0,000
Media	0,120	6,693	3,269	1,711	1,263	0,724
DE	0,034597	4,861029	2,289476	0,969634	1,291618	0,585548

5 Tabla 2

Número de Sujeto	Nivel plasmático de oxibutinina (ng/ml)					
	Tiempo (en horas) tras la administración de oxibutinina					
	0	1	2	3	4	6
1	0,000	1,830	1,380	0,980	0,977	0,740
2	0,000	5,260	2,490	1,220	1,820	1,100
3	0,000	1,720	2,120	6,920	5,150	3,100
4	0,020	3,080	2,790	2,230	1,460	0,150
5	0,000	14,600	6,580	2,550	5,010	1,580
6	0,000	2,750	1,690	1,280	1,020	0,000
7	0,000	20,800	11,100	5,310	3,060	2,110
8	0,000	1,180	0,470	0,230	0,270	0,000
9	0,000	8,580	2,920	1,410	0,940	0,550
10	0,000	9,200	3,650	1,870	1,110	0,340
11	0,000	7,490	1,710	1,340	0,600	0,680
12	0,000	3,480	1,520	0,930	0,560	0,260
Media	0,001538	6,228462	3,109231	2,251538	1,998231	1,277692
DE	0	5,967714	2,92391	1,931773	1,67978	0,948956

Como se puede ver en las tablas, en ambos grupos, la concentración plasmática de la oxibutinina alcanza un máximo aproximadamente a cabo de una hora, seguido de una disminución gradual. Además, la concentración plasmática de la oxibutinina sigue la misma curva en ambos grupos. Consecuentemente, la adición de 5 mg de pilocarpina no afecta la concentración plasmática de la oxibutinina en absoluto. De esta observación se desprenden dos conclusiones. En primer lugar, la pilocarpina no afecta la absorción de la oxibutinina en el intestino, ni afecta el metabolismo de primer paso hepático de la pilocarpina. En segundo lugar, la pilocarpina no afecta a la capacidad de unión de la oxibutinina, ya que la concentración plasmática de oxibutinina libre permanece igual en los dos grupos. Además, la presencia de pilocarpina en la combinación no interfiere con la farmacocinética de la oxibutinina. Por tanto, la actividad antimuscarínica de la oxibutinina responsable de los efectos terapéuticos de la oxibutinina en el tratamiento de la OAB no se ve afectada.

20 Ejemplo 5: Estudio de caso para la combinación de la oxibutinina y la cevimelina (ejemplo comparativo)

En este estudio, se midió el efecto de la oxibutinina, la cevimelina, la combinación de las dos, y un placebo en estudios separados realizados en un único sujeto.

25 Efecto de la oxibutinina – Se dio a un sujeto humano sano una dosis de 5 mg de oxibutinina HCl y se midió la cantidad de salivación con el transcurso del tiempo durante un periodo de 8 horas. Como se muestra en la figura 5 (●, círculo), la cantidad de flujo salival recolectada durante periodos de 2 minutos descendió tras la dosificación y el flujo salival se mantuvo bajo durante las 3 horas posteriores. Los datos que este estudio generó son congruentes con los datos de la literatura.

- 5 Efecto de la cevimelina – Se evaluó el efecto de la administración de 30 mg de cevimelina en un estudio en humanos separado, realizado en un sujeto humano sano, para asegurar que la cevimelina ciertamente aumenta el flujo de la glándula salival. Esto se demostró como se muestra en la figura 5 (♦, diamante). La cantidad de saliva recolectada durante periodos de 2 minutos aumentó notablemente tras la dosificación y el flujo salival comenzó a disminuir tras el pico observado cerca de las dos horas. La disminución en el flujo salival continuó hasta alcanzar el nivel de flujo salival normal y previo a la dosis, tras unas 6 h.
- 10 Efecto del placebo – En la tercera etapa del estudio en humanos, se evaluó el efecto del placebo. Dado que se trataba de un ensayo no cegado, se midió el flujo salival sin haber tomado ninguna medicación ni un verdadero placebo, aunque se siguió el mismo protocolo que en los otros estudios. Como se muestra en la figura 5 (▲, triángulo), la variación en el flujo salival con el transcurso del tiempo es mínima y el flujo salival medio es de unos 2,5 g/2 min., de acuerdo con la literatura publicada.
- 15 Efecto de la combinación de oxibutinina y cevimelina – En un estudio en humanos separado, se administró la combinación de oxibutinina y cevimelina a un sujeto humano sano. Se administraron simultáneamente 5 mg de oxibutinina y 30 mg de cevimelina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 5 (■, cuadrado), en la que se hace referencia a la combinación con el nombre de THVD-102.
- 20 Los resultados de los experimentos anteriores también se muestran en la tabla 3, más abajo, que muestra los datos para la evaluación de la combinación de oxibutinina y cevimelina en relación al flujo salival estimulado. La figura 5 es una ilustración gráfica del conjunto de datos expuestos en la tabla 3.

Agente	Cevimelina	Cev + Oxi	Oxibutinina	Placebo
Oxibutinina, mg	0	5	5	0
Cevimelina, mg	30	30	0	0
Tiempo (h)	Cantidad de saliva recogida en 2 min.		Cantidad de saliva recogida en 2 min.	
-0,17	2,4808	2,862	2,2208	1,7143
0	2,6273	2,9442	2,4536	1,4786
0,5	2,7791	2,3742	1,8558	1,959
1	4,1213	2,4091	1,2308	2,0143
1,5	4,6029	3,0437	1,2326	1,9861
2	3,7314	2,2793	1,3548	2,0671
2,5	3,7641	2,4445	n/d*	n/d
3	3,5888	2,0601	1,1829	1,6538
3,5	3,9316	2,5827	n/d	n/d
4	3,5914	2,4358	1,5868	1,9866
5	2,6099	2,312	2,1475	1,8417
6	2,205	2,4915	2,0096	2,3332
8	1,7973	2,4158	2,3028	2,0182

*: No determinado

- 25 Como se muestra en la figura 5, la disminución del flujo salival causada por la oxibutinina se compensó adecuadamente con el aumento del flujo salival inducido por la cevimelina. Por consiguiente, la cantidad de flujo salival se mantuvo alrededor del nivel previo a la dosis. Además, la figura 5 muestra que la cantidad de flujo salival medida para el estudio de la combinación era similar a la del estudio con un placebo. Consecuentemente, la administración simultánea de 30 mg de cevimelina y 5 mg de oxibutinina neutralizó completamente los efectos secundarios adversos de la oxibutinina.

Ejemplo 6: Estudio de caso de la combinación de tolterodina y pilocarpina

- 35 En este estudio, se midió el efecto de la tolterodina, la pilocarpina, la combinación de ambas, y de un placebo en estudios separados, aunque idénticos, realizados sobre un único individuo.

- 40 Efecto de la tolterodina - Se dio a un sujeto humano sano una dosis de 2 mg de tartrato de tolterodina y se midió la cantidad de salivación con el transcurso del tiempo durante un periodo de 8 horas. Como se muestra en las figuras 6 y 7 (♦, diamante), la cantidad de flujo salival recolectada durante periodos de 2 minutos descendió tras la dosificación y el flujo salival se mantuvo bajo durante las 3 horas posteriores. La cantidad de flujo salival comenzó a aumentar después de 4 h. y continuó aumentando, pero no alcanzó completamente los niveles previos a la dosis incluso tras 8 h. después de ésta.

- 45 Efecto de la pilocarpina – El efecto de la administración individual de pilocarpina ya ha sido estudiado y los datos se han citado con anterioridad.

5 Efecto del placebo – En otra etapa del estudio en humanos, se evaluó el efecto del placebo. Dado que se trataba de un ensayo no cegado, se midió el flujo salival sin haber tomado ninguna medicación ni un verdadero placebo, aunque se siguió el mismo que en los otros estudios. Como se muestra en las figuras 6 y 7 (●, círculo cerrado), la variación en el flujo salival con el trascurso del tiempo es mínima y el flujo salival medio es de unos 2,5 g/2 min., de acuerdo con la literatura publicada.

10 Efecto de la proporción de dosis entre la tolterodina y la pilocarpina – En este experimento se compararon los resultados de dos relaciones distintas entre las dosis de tolterodina y pilocarpina con los resultados de un placebo y la administración de tolterodina sola. En un experimento, se administraron 2 mg de tolterodina a un individuo sano y se midió el flujo salival durante 8 horas. Los resultados se muestran en la figura 6 (◆, diamante). Utilizando un protocolo similar, se administraron 2 mg de tolterodina a un individuo sano en t = 0, seguidos de 5 mg de pilocarpina en t = 30 min. Los resultados se muestran en la figura 6 (▲, triángulo cerrado). Asimismo, se administraron 2 mg de tolterodina a un individuo sano en t = 0, seguidos de 10 mg de pilocarpina en t = 30 min. Los resultados se muestran en la figura 6 (○, círculo abierto). Finalmente, los resultados se compararon con la administración de un placebo (figura 6 (●, círculo cerrado)). Los resultados que se muestran en la figura 6 sugieren que el aumento de la pilocarpina de 5 a 10 mg lleva a un aumento en la salivación. La disminución en la proporción de 2:5 a 2:10 (tolterodina:pilocarpina) restaura el equilibrio entre la disminución de la salivación producida por la tolterodina y el aumento de la salivación producido por la pilocarpina, respectivamente. Se observa que el flujo salival para la proporción 2:5 de tolterodina:pilocarpina es similar al de la administración de 2 mg de tolterodina sola, lo que sugiere que en este experimento la cantidad de 5 mg de pilocarpina no es suficiente para compensar la disminución del flujo salival causado por los 2 mg de tolterodina. Consecuentemente, una proporción de dosis efectiva para la combinación de tolterodina y pilocarpina es cuando se combinan 2 mg de tolterodina con 10 mg de pilocarpina.

25 Efecto de la combinación de tolterodina y pilocarpina – En un estudio en humanos separado, se administró la combinación de tolterodina y pilocarpina a un sujeto humano sano. Se administraron al sujeto 2 mg de tolterodina seguidos por 10 mg de pilocarpina, con varias demoras en la administración de la pilocarpina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 7.

30 En un estudio, se administraron 10 mg de pilocarpina a un sujeto 15 minutos después de la administración de 2 mg de tolterodina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 7 (Δ, triángulo abierto). En otro estudio, se administraron 10 mg de pilocarpina a un sujeto 22 minutos después de la administración de 2 mg de tolterodina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 7 (□, cuadrado abierto). En el último estudio, se administraron 10 mg de pilocarpina a un sujeto 30 minutos después de la administración de 2 mg de tolterodina. El flujo salival se midió como antes. Los resultados se muestran en la figura 7 (○, círculo abierto).

40 Como se muestra en la figura 7, la disminución del flujo salival causada por la tolterodina se compensó adecuadamente por el aumento del flujo salival inducido por la pilocarpina. Consecuentemente, cuando la pilocarpina se administró 22 minutos después de la tolterodina, la cantidad de flujo salival se mantuvo aproximadamente igual al nivel previo a la dosis. Además, la figura 7 muestra que la cantidad de flujo salival medida para el estudio de la combinación, con una demora de 22 min. para la pilocarpina, fue similar a la del estudio con un placebo. Por consiguiente, la administración de 10 mg pilocarpina 22 minutos después de la administración de 2 mg de tolterodina neutralizó completamente los efectos secundarios adversos de la tolterodina.

45 Teniendo en cuenta que las dosis altas no se toleran bien debido a la severidad de la sequedad bucal, el método descrito permite la administración de dosis mayores de oxibutinina o tolterodina, dando como resultado un tratamiento más tolerable, efectivo y económico.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer compuesto y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo compuesto, en el que
- (i) el primer compuesto es oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el segundo compuesto es pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o
- 10 (ii) el primer compuesto es tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el segundo compuesto es pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su utilización en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.
- 15 **2.** La composición para su utilización de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el primer compuesto y el segundo compuesto están formulados de tal manera que el momento del pico de flujo salival para el segundo compuesto aparece aproximadamente al mismo tiempo que el momento de menor flujo salival del primer compuesto.
- 3.** La composición para su utilización de acuerdo a las reivindicaciones 1 o 2, que además contiene un transportador, un disolvente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 20 **4.** La composición para su utilización de acuerdo a las reivindicaciones 1-3, en el que dicho primer compuesto se presenta en una dosis de entre 1 mg y 30 mg.
- 5.** La composición para su utilización de acuerdo a las reivindicaciones 1-3, en el que dicho segundo compuesto es pilocarpina y se presenta en una dosis de entre 1 mg y 30 mg.

Producción de saliva tras la administración de una única dosis de oxibutinina, pilocarpina, la combinación de ambas y un placebo (1162-MP-022)

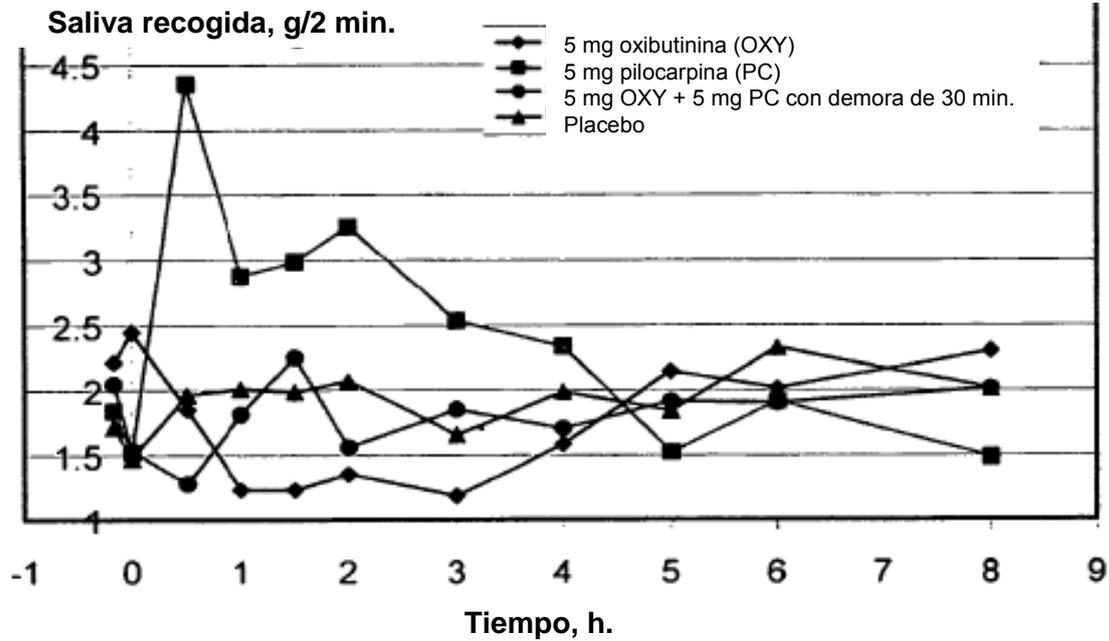


Figura 1

Producción de saliva tras la administración de un único agente y de la combinación

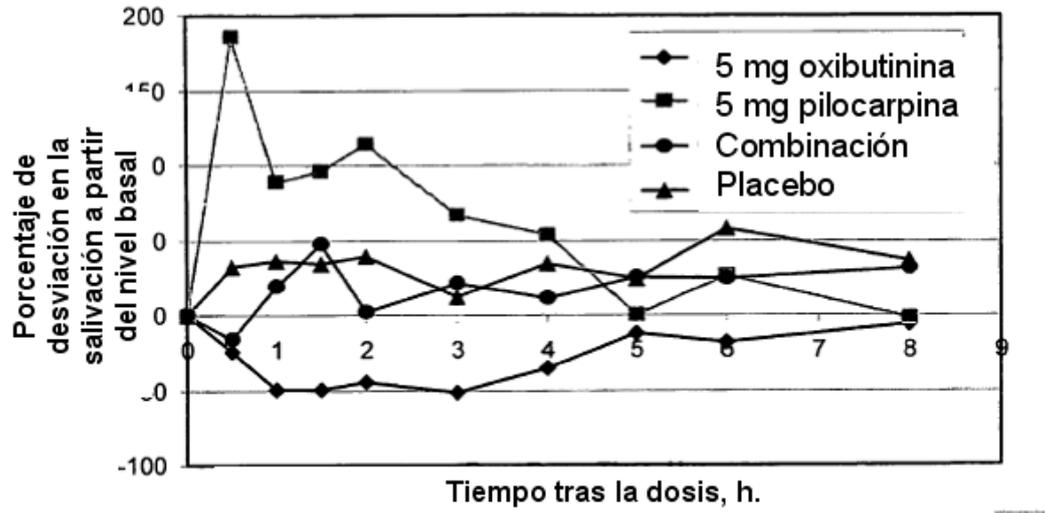


Figura 2

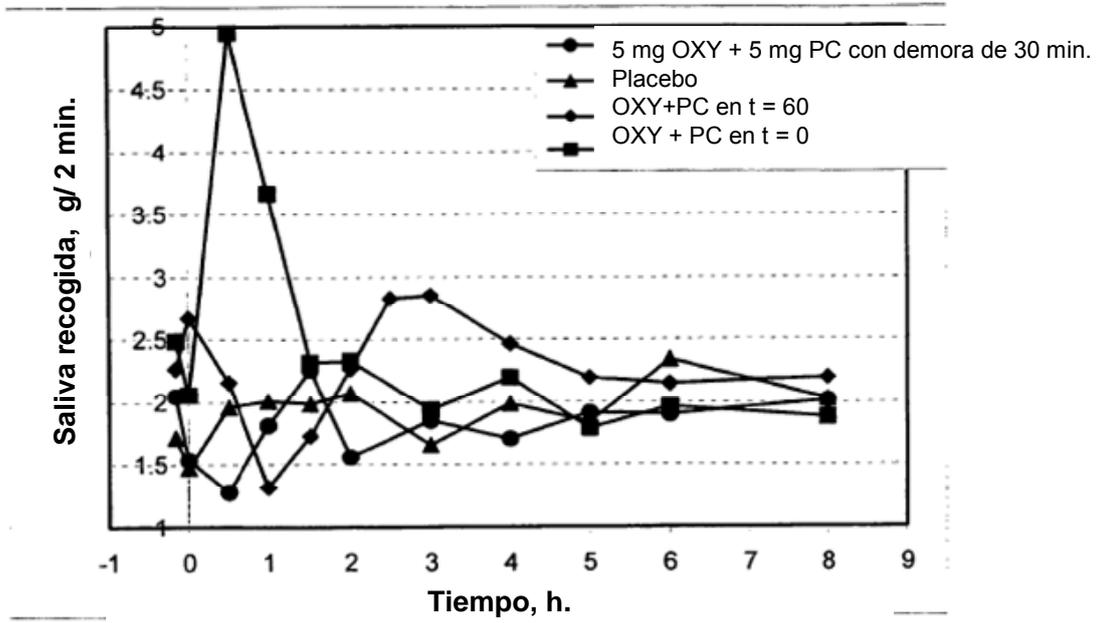


Figura 3

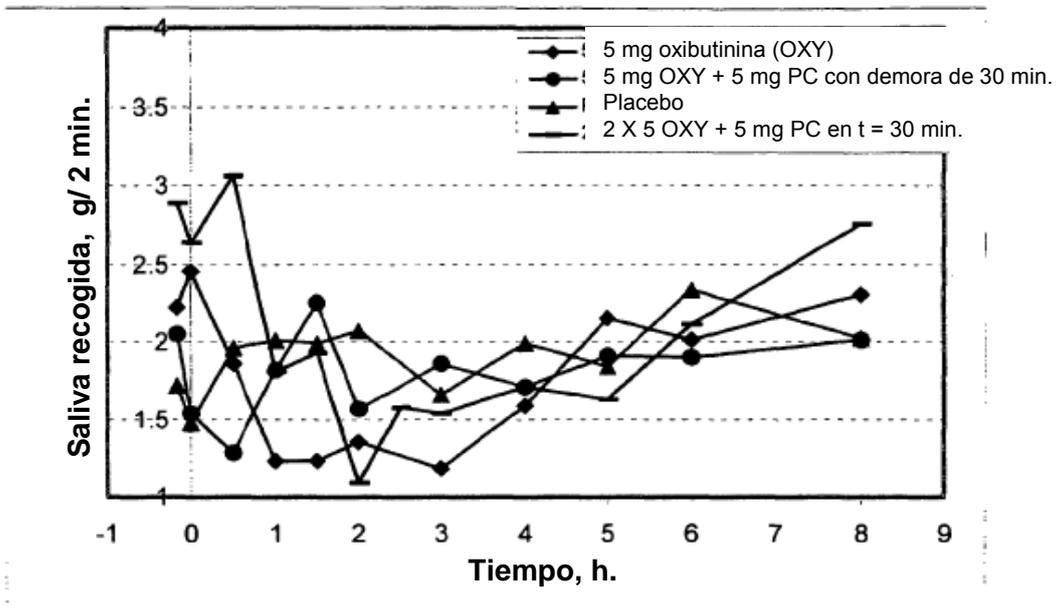


Figura 4

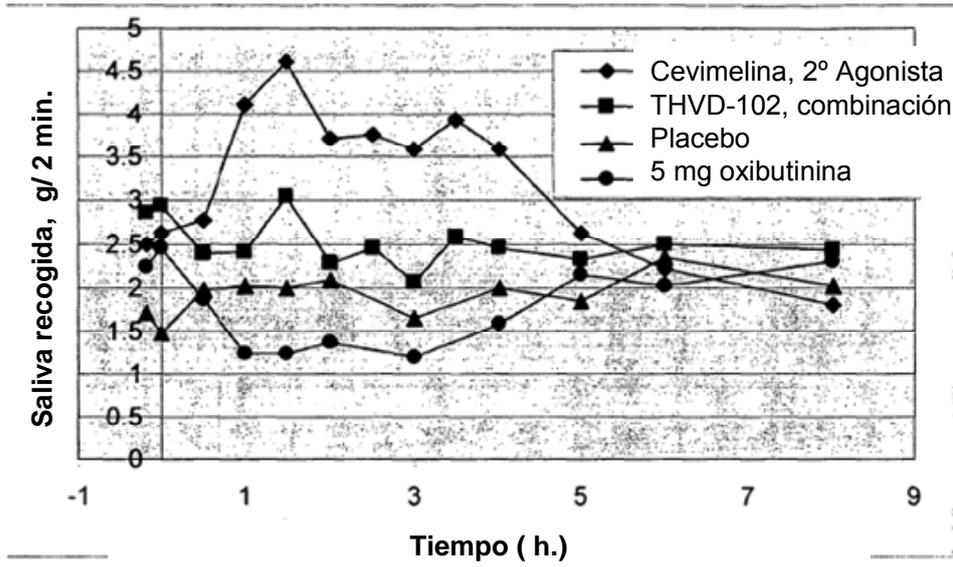


Figura 5

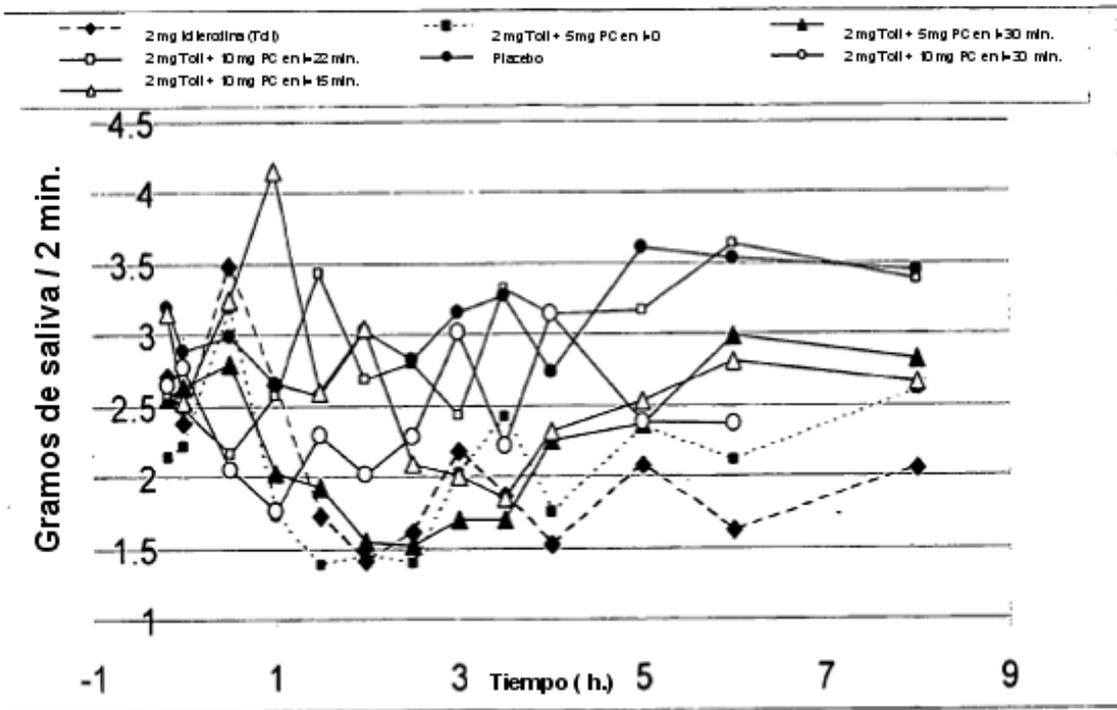


Figura 6

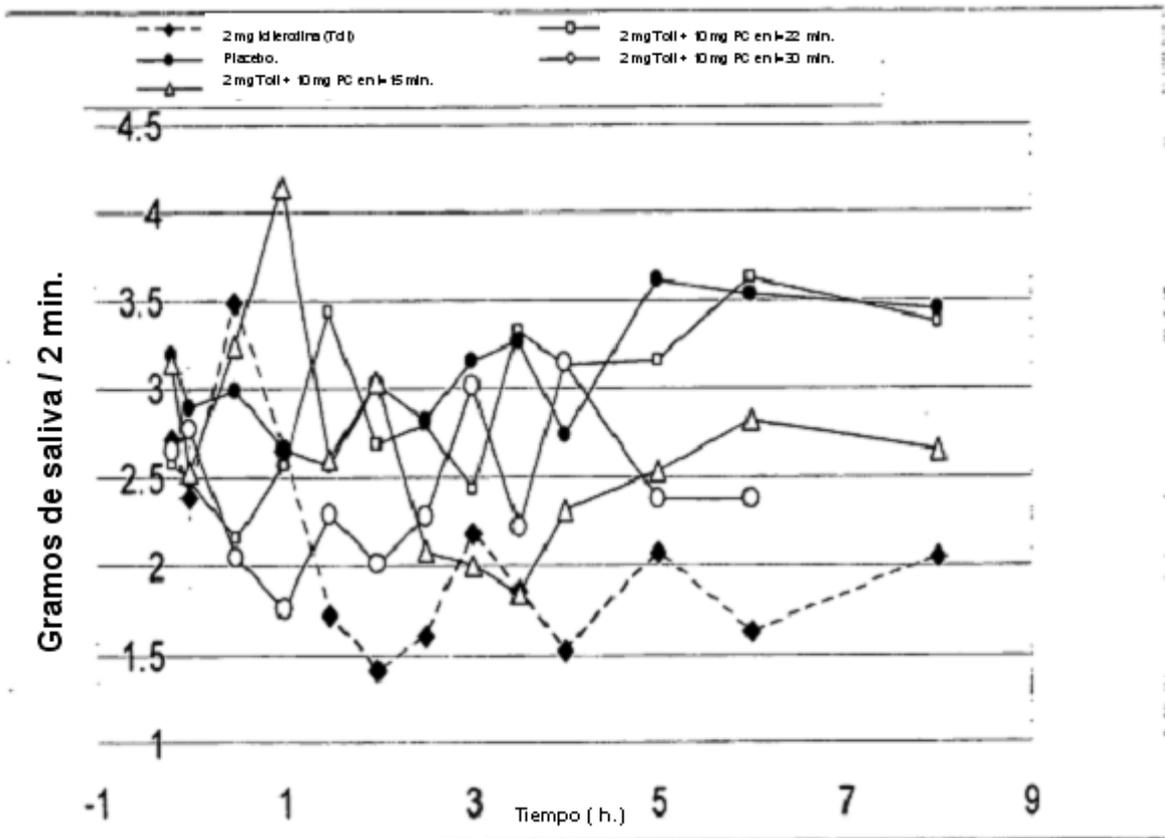


Figura 7