

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 728**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/222	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) A61P 25/26	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01) A61P 25/30	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01) C12N 15/09	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010** **E 16151747 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019** **EP 3061821**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de trastornos mejorados por la activación del receptor muscarínico**

30 Prioridad:

22.07.2009 US 213853 P
15.03.2010 US 282658 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2020

73 Titular/es:

PURETECH HEALTH LLC (100.0%)
501 Boylston Street, Suite 6102
Boston, Massachusetts 02116, US

72 Inventor/es:

ELENKO, ERIC;
MILLER, ANDREW C. y
MURRAY III, PHILLIP E.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 742 728 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento de trastornos mejorados por la activación del receptor muscarínico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a: 1) Una combinación de uno o más agonistas muscarínicos y uno o más antagonistas muscarínicos para uso en el tratamiento de enfermedades que mejoran mediante la activación de receptores muscarínicos (por ejemplo, la esquizofrenia y trastornos relacionados); 2) Un medicamento que comprende uno o más agonistas muscarínicos y uno o más antagonistas muscarínicos.

Antecedentes de la invención

El sistema neurotransmisor de la acetilcolina desempeña un papel importante en una variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC) y funciones periféricas. La señalización de la acetilcolina se produce a través de dos familias diferentes de receptores: los receptores nicotínicos y los receptores muscarínicos. Los receptores colinérgicos muscarínicos son receptores acoplados a proteínas G con cinco subtipos de receptores diferentes (M1-M5) (Raedler *et al. American Journal of Psychiatry*. 160:118. 2003), cada uno de los cuales se encuentra en el SNC pero que tienen diferentes distribuciones en los tejidos. Se ha sugerido que la activación del sistema muscarínico mediante el uso de agonistas muscarínicos tiene el potencial de tratar varias enfermedades, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, los trastornos del movimiento y la adicción a las drogas. (Documento de patente de los Estados Unidos US 2005/0085463); Langmead *et al. Pharmacology & Experimental Therapeutics*. 117:232:2008). Evidencia genética ha sugerido un vínculo directo entre el sistema muscarínico y ambos, la adicción al alcohol (Luo X. *et al. Hum Mol Genet*. 14:2421. 2005) y la adicción a la nicotina (Mobascher A *et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5:684. 2010). Los subtipos M1 y M4 han sido de particular interés como dianas terapéuticas para diversas enfermedades. Por ejemplo, los estabilizadores del estado de ánimo, el litio y el ácido valproico, que se usan para tratar la depresión bipolar, pueden ejercer sus efectos a través del sistema muscarínico, particularmente a través del receptor del subtipo M4. (Bymaster y Felder. *Mol Psychiatry*. 7 Suplemento 1: S57. 2002).

Algunos de los vínculos más fuertes con el sistema muscarínico han sido con la esquizofrenia, que es una enfermedad mental grave que afecta a aproximadamente al 0,5–1% de la población. (Arehart-Treichel. *Psych News*. 40: 9. 2005). La enfermedad se caracteriza por un conjunto de síntomas que generalmente se dividen en tres categorías: 1) síntomas positivos (por ejemplo, las alucinaciones, pensamientos delirantes, etc.); 2) síntomas negativos (por ejemplo, el aislamiento social, anhedonia, etc.); y 3) síntomas cognitivos (por ejemplo, la incapacidad para procesar información, memoria de trabajo deficiente, etc.). (Schultz. *Am Fam Physician*. 75:1821. 2007). Los pacientes que padecen esquizofrenia experimentan tanto una gran disminución en la calidad de vida como un mayor riesgo de mortalidad debido a una serie de factores tales como el aumento de la tasa de suicidio. (Brown *et al. British Journal of Psychiatry*. 177:212. 2000). El costo de la esquizofrenia para la sociedad también es significativo, ya que las personas con esquizofrenia son mucho más propensas a ser encarceladas, sin hogar o desempleadas.

Hoy en día, los antipsicóticos son el pilar del tratamiento para la esquizofrenia. La primera generación de antipsicóticos se conoce generalmente como "antipsicóticos típicos", mientras que los antipsicóticos más nuevos generalmente se denominan "antipsicóticos atípicos". Los antipsicóticos típicos y atípicos tienen una eficacia limitada y efectos secundarios graves. Hay poca o ninguna diferencia en la eficacia entre los antipsicóticos típicos y atípicos, muy probablemente debido al hecho de que ambas clases de fármacos logran su efecto terapéutico a través de los mismos mecanismos farmacológicos (es decir actúan como antagonistas de los receptores de dopamina) (Nikam *et al. Curr Opin Investig Drugs*. 9:37. 2008). Los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos incluyen movimientos anormales (por ejemplo, la rigidez), mientras que los atípicos tienen efectos secundarios diferentes, pero igualmente significativos (por ejemplo, el aumento de peso importante, efectos cardiovasculares, etc.). El perfil de efectos secundarios de los antipsicóticos actuales disminuye aún más la observancia en una población de pacientes que ya con frecuencia no la cumple. Por lo tanto, existe una clara necesidad de nuevas terapias para tratar la esquizofrenia y trastornos relacionados (por ejemplo, el trastorno esquizoafectivo).

La clozapina es un ejemplo de un antipsicótico que tiene efectos secundarios importantes, incluida la sialorrea (hipersalivación), que ocurre en hasta el 54% de los pacientes. (Davydov y Botts, *Ann Pharmacother*. 34:662. 2000). El mecanismo exacto de la hipersalivación sigue siendo desconocido. (Rogers y Shramko. *Pharmacotherapy*. 20:109. 2000). La clozapina tiene un perfil farmacológico complejo con actividad apreciable en una variedad de receptores, incluidos los receptores de dopamina, receptores de serotonina, receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos y posiblemente otros. (Coward. *Br. J Psychiatry Suppl*. 17:5. 1992). Los investigadores han intentado una variedad de enfoques farmacológicos en un intento de contrarrestar la sialorrea, incluida la toxina botulínica (Kahl *et al. Nervenarzt*. 76:205. 2005), así como el antipsicótico amisulprida (Croissant *et al. Pharmacopsychiatry*. 38:38. 2005) y sulpirida. (Kreinin *et al. Isr J Psychiatry Relat Sci*. 42:61. 2005). Los esfuerzos se han centrado principalmente en los agonistas adrenérgicos alfa2, así como en los fármacos anticolinérgicos debido a la interacción conocida de la clozapina con estos receptores. Los fármacos antimuscarínicos, tales como la pirenzepina, han demostrado ser eficaces en ensayos a pequeña escala (Schneider *et al. Pharmacopsychiatry*. 37:43. 2004), pero otros ensayos con el mismo agente no encontraron ningún efecto. (Liu *et al. J Clin Psychopharmacol*. 21:608. 2001). Agonistas adrenérgicos alfa2 tales como la clonidina (Singh *et al., J Psychopharmacol*. 19: 426, 2005) también han demostrado ser eficaces en la reducción de

la sialorrea en ensayos a pequeña escala. Sin embargo, Syed *et al.* informaron en una revisión de 2008 que hay datos inadecuados para guiar la práctica clínica. (Syed *et al. Cochrane Database Syst Rev.* 16:3. 2008).

Otro enfoque para el tratamiento de la esquizofrenia ha sido el uso de agonistas muscarínicos. Los receptores muscarínicos son receptores unidos a la proteína G que se unen al neurotransmisor acetilcolina. (Eglen R M. *Auton Autacoid Pharmacol* 26:219. 2006). Hasta la fecha, se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos y generalmente están etiquetados como M1, M2, M3, M4 y M5, respectivamente. (Caulfield MP *et al. Pharmacol. Rev.* 50:279. 1998). Estos subtipos muscarínicos varían en términos de la afinidad de varios agonistas y antagonistas para los receptores. Varias líneas de evidencia han sugerido que el sistema muscarínico desempeña un papel importante en la patología de la esquizofrenia. En particular, se ha observado una disminución de la expresión de los subtipos de receptores M1 y M4 en estudios post mortem en pacientes esquizofrénicos fallecidos. (Dean *et al. Mol Psych.* 1:54. 1996). Del mismo modo, los estudios de imagen SPECT han mostrado una disminución en la disponibilidad muscarínica en la esquizofrenia. (Raedler *et al. Am J Psych.* 160:118. 2003).

También existe evidencia farmacológica que implica la activación de los receptores muscarínicos como un posible enfoque terapéutico para la esquizofrenia. Por ejemplo, el antagonista muscarínico escopolamina, que se usa para tratar el mareo por movimiento, produce deterioro cognitivo y delirios del tipo que se observan en la esquizofrenia. (Ellis *et al. Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9:175. 2006). Se ha sugerido que los agonistas M1 más selectivos potencian la señalización de glutamato lo que podría ayudar a ejercer un efecto terapéutico. (Jones *et al. J. Neurosci.* 28:10422. 2008). En un ensayo doble ciego, controlado con placebo de pacientes esquizofrénicos que utilizaban xanomelina, que tiene actividad preferente en los receptores M1 y M4, se observó un alivio de la esquizofrenia. (Shekhar *et al. Am. J. Psych.* 165:1033. 2008). Sin embargo, debido a que la xanomelina también se une a subtipos de receptores distintos de M1, se observaron varios efectos secundarios graves, incluidos efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios cardíacos y problemas de hipersalivación.

Hasta la fecha, nadie ha podido aprovechar el enfoque de emplear agonistas muscarínicos debido a los efectos secundarios asociados con la unión de los agentes a ciertos subtipos de receptores muscarínicos. Existe la necesidad de un método de uso de agonistas muscarínicos y de un medicamento que emplee dichos agonistas muscarínicos que permita los efectos terapéuticos asociados con la activación de los receptores muscarínicos, pero con menos efectos secundarios.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades o afecciones mejoradas por la activación del sistema muscarínico mediante la administración de uno o más "activadores" muscarínicos (por ejemplo, agonista, agonista parcial, coagonista, agonista fisiológico, potenciador, estimulador, potenciador alostérico, modulador alostérico positivo o agonista alostérico) y uno o más "inhibidores" muscarínicos (por ejemplo, un antagonista, antagonista parcial, antagonista competitivo, antagonista no competitivo, antagonista anticompetitivo, antagonista silencioso, agonista inverso, antagonista reversible, antagonista fisiológico, antagonista irreversible, un inhibidor, inhibidor reversible, inhibidor irreversible, modulador alostérico negativo o antagonista alostérico). Tales enfermedades incluyen la esquizofrenia y trastornos relacionados.

En un aspecto, la invención proporciona un medicamento que comprende una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico seleccionada de: xanomelina y cloruro de trospio; sabcomelina y cloruro de trospio; milamelina y cloruro de trospio; xanomelina y tolterodina; milamelina y tolterodina; liberación controlada de sabcomelina y cloruro de trospio; liberación controlada de xanomelina y cloruro de trospio; liberación controlada de milamelina y cloruro de trospio; xanomelina y darifenacina; xanomelina y solifenacina; sabcomelina y solifenacina; talsaclidina y cloruro de trospio; cevimelina y cloruro de trospio; talsaclidina y darifenacina; talsaclidina y solifenacina; liberación controlada de talsaclidina y cloruro de trospio; talsaclidina y tolterodina; xanomelina y fesoterodina; cevimelina y darifenacina; y liberación controlada de cevimelina y cloruro de trospio; y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación del activador y el inhibidor tiene una puntuación ("puntuación theta") superior a 230 según lo determinado por las pruebas *in silico* usando un algoritmo propietario como se describe en este documento.

En una realización, el medicamento comprende de 10 microgramos a 10 gramos del activador muscarínico.

En una realización, el medicamento comprende de 1 miligramo a 1 gramo del activador muscarínico.

En una realización, el medicamento comprende de 10 microgramos a 10 gramos del inhibidor muscarínico.

En una realización, el medicamento comprende de 1 miligramo a 1 gramo del inhibidor muscarínico.

En una realización, el medicamento comprende de 1 miligramo a 1 gramo del activador muscarínico y de 1 miligramo a 1 gramo del inhibidor muscarínico.

En una realización, el medicamento comprende de 25 a 300 miligramos de xanomelina.

En una realización, el medicamento comprende de 6,5 a 200 miligramos de cloruro de trospio.

En una realización, el medicamento comprende: a) 75 miligramos de xanomelina y 20 miligramos de cloruro de trospio; o b) 225 miligramos de xanomelina y 60 miligramos de cloruro de trospio.

- 5 En una realización, el medicamento está en la forma de: a) una formulación de capsula única que comprende 75 miligramos de xanomelina y 20 miligramos de cloruro de trospio; o b) una formulación de cápsula única que comprende 225 miligramos de xanomelina y 60 miligramos de cloruro de trospio.

En una realización, el medicamento se formula como una formulación de liberación inmediata.

En una realización, el medicamento se formula como una formulación de liberación controlada.

- 10 En una realización, el activador muscarínico se formula como una formulación de liberación controlada y el inhibidor muscarínico se formula como una formulación de liberación inmediata.

En otra realización, el medicamento se puede tomar por vía oral. El medicamento puede administrarse por vía oral en comprimidos, trociscos, líquidos, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel u otras formulaciones de este tipo conocidas por los expertos en la técnica. Otras vías de administración pueden incluir, pero no se limitan a: vía parenteral, tópica, transdérmica, ocular, rectal, sublingual y vaginal.

- 15 En otra realización el medicamento puede administrarse en conjunción con otras terapias. En una realización de la invención, el medicamento se usa simultáneamente o secuencialmente con la psicoterapia. En otra realización de la invención, el medicamento se administra simultánea o consecutivamente con otras terapias farmacológicas. Tales terapias farmacológicas podrían incluir, pero no están limitadas a: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, sedantes, tranquilizantes y otras intervenciones farmacológicas conocidas por los expertos en la técnica.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un medicamento como se definió en relación con el primer aspecto de la invención, para uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central seleccionados de la esquizofrenia, trastornos relacionados con la esquizofrenia, trastornos muscarínicos, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, trastornos de la atención y trastornos adictivos.

- 25 En una realización de la invención, el tratamiento puede aplicarse a un mamífero. En otra realización, el mamífero es un ser humano.

En una realización de la invención, el uso del inhibidor alivia los efectos secundarios asociados con el uso del activador. En otra realización, el uso del inhibidor permite tolerar una dosis más alta del activador.

- 30 En una realización, el activador muscarínico puede tomarse secuencialmente con el inhibidor. En otra realización de la invención, el activador muscarínico puede tomarse simultáneamente con el inhibidor muscarínico. En una realización preferida de la invención, el activador y el inhibidor están formulados para estar contenidos en la misma forma de dosificación o vehículo de dosificación. En otra realización de la invención, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico están formulados para que estén en formas de dosificación separadas o vehículos de dosificación separados. En una realización, el activador y el inhibidor se formulan en una forma de dosificación de liberación inmediata. En otra realización el activador y el inhibidor están formulados en una forma de dosificación de liberación controlada. En otra realización, el activador o el inhibidor están formulados en una forma de dosificación inmediata, mientras que el otro está formulado como una forma de dosificación de liberación controlada.

- 40 En otra realización de la invención, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden tomarse oralmente. El activador y el inhibidor pueden ser tomados oralmente en comprimidos, trociscos, líquidos, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel u otras formulaciones de este tipo conocidas por los expertos en la técnica. Otras rutas de administración pueden incluir, pero no están limitadas a: parenteral, tópica, transdérmica, ocular, rectal, sublingual y vaginal.

- 45 En otra realización de la invención, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran simultáneamente o consecutivamente con otras terapias para la esquizofrenia. En una realización de la invención, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se usan simultáneamente o secuencialmente con la psicoterapia. En otra realización de la invención, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran o simultáneamente o consecutivamente junto con otras terapias farmacológicas. Las terapias farmacológicas podrían incluir, pero no están limitadas a: antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, sedantes, tranquilizantes y otras intervenciones farmacológicas conocidas por los expertos en la técnica.

- 50 Estas y otras realizaciones de la invención, y sus aspectos y características, se describirán con más detalle en la descripción y las reivindicaciones que siguen.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por conveniencia, antes de una descripción adicional de la presente invención, aquí se recogen ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y entenderse como lo haría un experto en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entendería un experto en la técnica.

Los artículos "uno" y "una" se usan en este documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Los términos "comprende" y "que comprende" se usan en el sentido abierto e inclusivo, lo que significa que se pueden incluir elementos adicionales.

El término "que consiste" se utiliza para limitar los elementos a los especificados, excepto las impurezas que normalmente se asocian con ellos.

El término "que consiste esencialmente en" se utiliza para limitar los elementos a aquellos especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas del material o pasos.

Tal como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "liberación controlada" se define como un patrón de liberación prolongada de uno o más fármacos, de modo que los fármacos se liberen durante un período de tiempo. Una formación de liberación controlada es una formulación con cinéticas de liberación que resultan en niveles séricos medibles del fármaco durante un período de tiempo más prolongado de lo que sería posible después de la inyección intravenosa o después de la administración de una forma de dosificación oral de liberación inmediata. La liberación controlada, liberación lenta, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación prolongada y liberación retardada tienen las mismas definiciones para la presente invención.

El término "que incluye" se usa en este documento para significar "que incluye pero no limitado a". "Que incluye" y "que incluye pero no limitado a" se usan indistintamente.

El término "mamífero" se conoce en la técnica, y los mamíferos ejemplares incluyen seres humanos, primates, bovinos, porcinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

Los términos "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" son reconocidos en la técnica y se refieren a modos de administración distintos a la administración entérica y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, trans tráquea, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Un "paciente", "sujeto" o "huésped" a ser tratado por el método en cuestión puede significar un mamífero humano o no humano.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" está reconocido en la técnica y se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o relleno sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrados en llevar o transportar cualquier composición en cuestión o componente de la misma desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con la composición en cuestión y sus componentes y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portador farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como la lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como el almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los excipientes, tales como la manteca de cacao y ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; los glicoles, tales como el propilenglicol; los polioles tales como la glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo y laurato de etilo; el agar; los agentes tamponantes, tales como el hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; el ácido alginico; el agua libre de pirógenos; la solución salina isotónica; la solución de Ringer; el alcohol etílico; las soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" usado de manera intercambiable con "sales", está reconocido en la técnica y se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases relativamente no tóxicos que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos, incluidos, por ejemplo, aquellos contenidos en composiciones de la presente invención. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como el ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico y similares.

El término "tratamiento" está reconocido en la técnica y se refiere a curar, así como a mejorar al menos un síntoma de cualquier afección o trastorno.

El término "agente terapéutico" está reconocido en la técnica y se refiere a cualquier entidad química que es una sustancia activa biológicamente, fisiológicamente o farmacológicamente que actúa local o sistémicamente en un sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos, también referidos como "fármacos" están descritos en las referencias bien conocidas de la bibliografía tales como el Merck Index (14ª edición), el Physician Desk Reference (64ª edición), y The Pharmacological Basis of Therapeutics (12ª edición), y ellos incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, prevención, diagnosis, curación o mitigación de una enfermedad o dolencia; sustancias que afectan la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que llegan a ser biológicamente activos o más activos después de haber sido colocados en un entorno fisiológico.

El término "psicoterapia" se refiere al uso de terapias no farmacológicas en las que los expertos en la técnica utilizan una variedad de técnicas que involucran interacciones verbales y otras interacciones con un paciente para afectar un resultado terapéutico positivo. Tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, la terapia de comportamiento, terapia cognitiva, terapia psicodinámica, terapia psicoanalítica, terapia grupal, terapia familiar, terapia artística, musicoterapia, terapia vocacional, terapia humanística, terapia existencial, terapia transpersonal, terapia centrada en el cliente (también llamada terapia centrada en la persona), terapia Gestalt, terapia de biorretroalimentación, terapia racional del comportamiento emotivo, terapia de la realidad, terapia basada en la respuesta, terapia de Sandplay, terapia de estado dinámico, hipnosis y terapia de validación. Además, se entiende que la psicoterapia puede involucrar la combinación de dos o más técnicas y que un terapeuta puede seleccionar y ajustar las técnicas según las necesidades del paciente individual y la respuesta del paciente.

El término "trastorno muscarínico" se refiere a cualquier enfermedad o afección que se mejora con la activación del sistema muscarínico. Tales enfermedades incluyen aquellas en las que la activación directa de los propios receptores muscarínicos o la inhibición de las enzimas colinesterasas ha producido un efecto terapéutico.

Los términos "enfermedades relacionadas con la esquizofrenia" y "trastornos relacionados con la esquizofrenia" incluyen, pero no se limitan a, el trastorno esquizoafectivo, psicosis, trastornos delirantes, psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson, depresión psicótica, trastorno bipolar, bipolar con psicosis o cualquier otra enfermedad con características psicóticas.

El término "trastornos del movimiento" incluye, pero no se limita a, el síndrome de Gilles de la Tourette, ataxia de Friederich, corea de Huntington, síndrome de las piernas inquietas y otras enfermedades o trastornos cuyos síntomas incluyen movimientos excesivos, tics y espasmos.

El término "trastornos del estado de ánimo" incluye el trastorno depresivo mayor, distimia, depresión breve recurrente, trastorno de depresión menor, trastorno bipolar, manía y ansiedad.

El término "trastornos cognitivos" se refiere a enfermedades o trastornos que se caracterizan por un déficit cognitivo (por ejemplo, tener una memoria de trabajo anormal, capacidades de resolución de problemas anormales, etc.). Las enfermedades incluyen, entre otras, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia (que incluye, pero no se limita a, la demencia relacionada con el SIDA, demencia vascular, demencia relacionada con la edad, demencia asociada con los cuerpos de Lewy y demencia idiopática), la enfermedad de Pick, confusión, déficit cognitivo asociado con la fatiga, trastornos del aprendizaje, lesión cerebral traumática, autismo, deterioro cognitivo relacionado con la edad y enfermedad de Cushing, y el deterioro cognitivo asociado con las enfermedades autoinmunes.

El término "trastornos de atención" se refiere a enfermedades o afecciones que se caracterizan por tener una capacidad de atención anormal o disminuida. Las enfermedades incluyen, pero no están limitadas al trastorno por déficit de atención por hiperactividad, trastorno por déficit de atención, síndrome de Dubowitz, síndrome FG, síndrome de Down, retraso en el crecimiento debido a la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina, síndrome de encefalopatía hepática y síndrome de Strauss.

El término "trastornos adictivos" se refiere a las enfermedades o afecciones marcadas por la adicción o la dependencia de sustancias como se define en el Diagnostic & Statistical Manual IV. Dichos trastornos se caracterizan por la dependencia física, la abstinencia y la tolerancia a una sustancia en particular. Dichas sustancias incluyen pero no están limitadas al alcohol, cocaína, anfetaminas, opioides, benzodiazepinas, inhalantes, nicotina, barbitúricos, cocaína y cannabis. Los trastornos adictivos también pueden abarcar comportamientos que un paciente realiza de manera compulsiva y continua a pesar de las claras consecuencias negativas. Por ejemplo, se reconoce a la ludomanía por los expertos en la técnica como un comportamiento adictivo que a menudo tiene consecuencias devastadoras.

El término "activador" significa una molécula que se puede describir como agonista, agonista parcial, coagonista, agonista fisiológico, potenciador, estimulador, potenciador alostérico, modulador alostérico positivo, agonista alostérico o una molécula que aumenta la actividad o la señalización de los receptores muscarínicos por medios directos o indirectos.

El término "inhibidor" significa una molécula que se puede describir como antagonista, antagonista parcial, antagonista competitivo, antagonista no competitivo, antagonista anticompetitivo, antagonista silencioso, agonista inverso,

antagonista reversible, antagonista fisiológico, antagonista irreversible, inhibidor reversible, inhibidor irreversible, modulador alostérico negativo, antagonista alostérico o una molécula que disminuye la actividad o señalización de los receptores muscarínicos a través de medios directos o indirectos.

5 El término "dosis máxima tolerada" significa la dosis más alta de un fármaco o terapéutica que pueden tomar los pacientes sin que los pacientes experimenten efectos secundarios intolerables. La dosis máxima tolerada se suele determinar empíricamente en los ensayos clínicos.

10 El término "receptores muscarínicos" se refiere a los receptores unidos a la proteína G que se unen al neurotransmisor acetilcolina, y hasta la fecha, se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos. "M1" significa el subtipo uno de receptor muscarínico. "M2" significa el subtipo dos de receptor muscarínico. "M3" significa el subtipo tres de receptor muscarínico. "M4" significa el subtipo cuatro de receptor muscarínico. "M5" significa el subtipo cinco de receptor muscarínico.

15 El término "antipsicótico" se refiere a un fármaco que disminuye la psicosis, las alucinaciones o los delirios. Los antipsicóticos pueden incluir, pero no se limitan a: el haloperidol, droperidol, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozida, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, zotepina, aripiprazol, bifeprunox y tetrabenazina.

20 El término "ansiolíticos" se refiere a los fármacos que reducen la ansiedad, el miedo, el pánico o sentimientos relacionados. Dichos fármacos incluyen, pero no se limitan a: benzodiazepinas (por ejemplo, el alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam), buspirona, barbitúricos (por ejemplo, el amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital) e hidroxizina.

25 El término "antidepresivos" se refiere a los fármacos que alivian la depresión y afecciones relacionadas (por ejemplo, la distimia) e incluyen, pero no se limitan a: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (por ejemplo, el citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (por ejemplo, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram, venlafaxina), mianserina, mirtazapina), inhibidores, de la recaptación de la norepinefrina (por ejemplo, atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina), el bupropión, tianeptina, agomelatina, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina), inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina).

30 Los términos "sedantes" o "tranquilizantes" se refieren a los fármacos que inducen la somnolencia, promueven una sensación de cansancio o deseo de dormir o promueven un estado de inconsciencia. Dichos fármacos incluyen, pero no se limitan a las benzodiazepinas, barbitúricos (por ejemplo, el amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), la eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zopiclona.

35 El término "puntuación Theta" se define como el valor numérico asignado por un algoritmo *in silico* descrito en este documento utilizado para predecir la eficacia general y los efectos secundarios de cualquier combinación dada de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico.

Introducción

40 La presente invención se refiere a la combinación de uno o más activadores e inhibidores de los receptores muscarínicos para uso en el tratamiento de diversos trastornos que pueden mejorarse mediante la activación del sistema muscarínico. La presente invención también describe un medicamento que comprende uno o más activadores y uno o más inhibidores de los receptores muscarínicos. El uso de activadores muscarínicos ha sido hipotetizado previamente como útil para varias afecciones relacionadas con el sistema nervioso central. En particular, la activación de los subtipos de receptores M1 y M4 podría demostrar ser de valor terapéutico. Sin embargo, nadie ha podido hacer avanzar los activadores muscarínicos M1 y M4 a través del desarrollo clínico para recibir la aprobación regulatoria para las indicaciones del SNC debido a efectos secundarios inaceptables. Por ejemplo, aunque se ha sugerido que los activadores de los receptores muscarínicos M1 y M4 son tratamientos eficaces para la esquizofrenia (Shekhar *et al. Am J Psychiatry*. 165:1033. 2008; Shirey *et al. Nature Chem Biol*. 4:41. 2007), la unión de estos activadores a subtipos de receptores muscarínicos además de M1 y M4 produce efectos secundarios que impiden el uso de los activadores muscarínicos en la clínica. (Shekhar *et al. Am. J. Psych*. 165:1033. 2008). Por ejemplo, tanto en la fase I como en los ensayos posteriores, el agonista muscarínico xanomelina tuvo efectos secundarios gastrointestinales inaceptables, así como otros efectos secundarios relacionados principalmente con la unión a otros receptores muscarínicos además de M1 y M4. (Sramek *et al. The Journal of Clinical Pharmacology*. 35:800. 1995), (Cutler y Sramek. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 48:421-428. 1995), (Bodick *et al. Arch Neuro* 54:465-473. 1997). Al combinar un activador muscarínico con un inhibidor muscarínico, es posible lograr el efecto terapéutico deseado al mismo tiempo que se disminuyen o eliminan los efectos secundarios asociados con la unión de subtipos no deseados.

55

Los inhibidores muscarínicos se usan para el tratamiento de la vejiga hiperactiva y los trastornos pulmonares y se han sugerido para el tratamiento de otros trastornos. (Witte LP *et al. Curr. Opin. Urol.* 1:13. 2009). Varios grupos han descrito el uso de inhibidores muscarínicos con fármacos de otras clases para lograr un mayor efecto en el tratamiento de una enfermedad. Por ejemplo, el documento de patente internacional WO 2008/121268 sugiere una combinación para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) que consiste en un agonista beta-3 adrenérgico, que por su propia cuenta se ha investigado para el tratamiento de los LUTS y un antagonista muscarínico. Otros han sugerido la combinación de activadores o inhibidores muscarínicos específicos con otros agentes terapéuticos específicos distintos de los agentes muscarínicos para tener un efecto terapéutico adicional (por ejemplo, los documentos de patente internacional WO 2009/037503, WO 2009/036243, WO 2008/104776, WO 2008/096136, WO 2008/096126, WO 2008/096121, WO 2008/096111, WO 2007/127196, WO 2007/125293, los documentos de patente europea EP 2002843, EP 2002844, y los documentos de patente de los Estados Unidos US 5744476, US 7524965, US 2005/0267078, US 2006/0189651 y US 2008/0045565). El documento de patente de los Estados Unidos US 2006/0287294 A1 describe el uso de inhibidores de la aspartil proteasa con un agonista M1 o un antagonista M2 para el tratamiento de diversas enfermedades, incluida la mejora del déficit cognitivo. Se ha sugerido que tanto los activadores M1 como los inhibidores M2 (Carey *et al. Eur J Pharmacol* 431:198. 2001) son tratamientos útiles para el déficit cognitivo, y la justificación de la combinación con el inhibidor de la aspartil proteasa fue mejorar los efectos del inhibidor de la aspartil proteasa. No se hizo ninguna sugerencia de combinar el activador M1 con el inhibidor M2, y ambos compuestos podrían alcanzar y ser activos en el sistema nervioso central. El documento de patente de los Estados Unidos US 5480651 divulga el uso de agentes que aumentan la acetilcolina en la sinapsis o que activan los receptores nicotínicos de la acetilcolina, seguido de la administración de un antagonista del receptor de la acetilcolina para aliviar el deseo asociado con la adicción a la nicotina. La composición preferida usa fisostigmina, que es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, a diferencia de un activador muscarínico que no activaría los receptores nicotínicos de la acetilcolina. El documento de patente internacional WO 03/092580 divulga compuestos que pueden actuar simultáneamente como activadores muscarínicos en ciertos subtipos de receptores y antagonistas en otros. Los grupos han utilizado varios activadores muscarínicos con inhibidores muscarínicos en el contexto de intentar diferenciar el papel de varios subtipos muscarínicos en la farmacología de los fármacos o fisiología normal sin sugerir un uso terapéutico de la combinación. Tales estudios incluyen el uso de ensayos celulares a partir de materiales animales. (Por ejemplo, Iwanaga K. *et al. J. Pharmacol. Sci.* 110:306. 2009). En el documento de patente de los Estados Unidos US 2009/0318522, Paborji divulga el uso de un antagonista muscarínico de acción periférica dirigido a los receptores M2 y M3 para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La publicación de Paborji también divulga el uso de un agonista muscarínico M2/M3 de acción periférica para contrarrestar la sequedad bucal asociada con el antagonista muscarínico M2/M3 de acción periférica. Sin embargo, el enfoque de Paborji no se relaciona con la actividad en los receptores muscarínicos en el SNC, que es de importancia crítica para el trabajo descrito en este documento, ni se refiere a la actividad en el receptor M1 o M4. El enfoque de Paborji está muy limitado a un inhibidor muscarínico específico y no proporciona ningún criterio de selección para identificar combinaciones preferidas o específicas de activadores muscarínicos con el antagonista muscarínico, a pesar del gran número prohibitivo de combinaciones potenciales para las cuales se podrían realizar pruebas experimentales.

Activadores muscarínicos para su uso en combinación con inhibidores muscarínicos

En una realización de la invención, se usan uno o más activadores muscarínicos en combinación con uno o más inhibidores muscarínicos para el tratamiento de los trastornos muscarínicos. En una realización preferida, tales enfermedades o trastornos incluyen la esquizofrenia y enfermedades relacionadas con la esquizofrenia. En otra realización, se usan uno o más activadores muscarínicos en combinación con uno o más inhibidores muscarínicos para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. En otra realización, se usan uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos para el tratamiento de los trastornos del movimiento. En otra realización, se usan uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos para el tratamiento de los trastornos cognitivos, incluido el uso de la combinación para mejorar la función cognitiva no asociada con una patología específica. Por ejemplo, la mejora en la cognición podría ser importante en la realización de tareas complejas. En otra realización, se usan uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos para el tratamiento de los trastornos de atención. Fuera del tratamiento de la enfermedad, la mejora de la atención podría mejorar el aprendizaje y disminuir los síntomas asociados con la fatiga debida a la falta de sueño y las alteraciones del ritmo circadiano, tales como el desfase horario. En otra realización, uno o más activadores muscarínicos se usan con uno o más inhibidores muscarínicos para tratar los trastornos adictivos.

En otra realización, la combinación de uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos se puede usar para el tratamiento de los trastornos muscarínicos que se caracterizan por una mejora de los síntomas en respuesta a los inhibidores de las enzimas colinesterasas. Si bien los inhibidores de la colinesterasa han demostrado ser terapéuticos para ciertas enfermedades (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), el uso de dichos inhibidores está limitado debido a la toxicidad. De hecho, poderosas armas químicas como el gas sarín ejercen sus efectos tóxicos al inhibir la acetilcolinesterasa (hoja de datos de seguridad del material de gas sarín 103º Congreso, 2ª Sesión. Senado de los Estados Unidos. 25 de mayo de 1994. <http://www.gulfweb.org/bigdoc/report/appgb.html>). La combinación de uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos representa no solo un método más seguro para el tratamiento de aquellas enfermedades que responden a los inhibidores de la colinesterasa, sino también uno más efectivo debido a las limitaciones de los inhibidores actuales de la colinesterasa.

En una realización, la combinación de uno o más activadores muscarínicos con uno o más inhibidores muscarínicos se usa para tratar a un animal. En una realización adicional, el animal es un mamífero. En una realización preferida, el mamífero es un ser humano. En una realización, se usa un único activador muscarínico y un único inhibidor muscarínico. En otra realización, se usa más de un activador muscarínico y/o más de un inhibidor muscarínico.

En una realización, el uso del inhibidor disminuye los efectos secundarios asociados con el uso del activador. Tales efectos secundarios incluyen, pero no están limitados a, efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios cardíacos, sudoración excesiva y salivación excesiva. El uso de uno o más inhibidores en combinación con uno o más activadores puede permitir que los activadores se usen clínicamente cuando los activadores no se pueden usar de otro modo clínicamente debido a sus efectos secundarios. En otra realización, el uso del inhibidor junto con el activador permite que el activador alcance una dosis máxima tolerada más alta de la que podría alcanzar el activador solo.

Se pueden usar varios métodos que requieren mucho tiempo y recursos para demostrar la eficacia de la combinación del activador y el inhibidor para las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, se han usado modelos animales para demostrar la eficacia de las nuevas terapias para la esquizofrenia, incluyendo tanto modelos farmacológicos (por ejemplo, el modelo de la ketamina) como modelos genéticos. (Por ejemplo, el ratón DISC1) (Dawe GS *et al. Ann Acad Med Singapore*. 38:425. 2009; Desbonnet L. *Biochem Soc Trans*. 37:308. 2009; Geyer MA. *Neurotox Res*. 14:71. 2008). Asimismo, se pueden usar modelos animales que incluyen roedores, perros y primates no humanos para demostrar el perfil de efectos secundarios de los agentes farmacológicos. Los modelos animales sirven como un proxy experimental para los seres humanos, pero pueden sufrir de deficiencias asociadas con las diferencias fisiológicas entre los seres humanos y animales y así pueden tener limitado el poder predictivo para los experimentos humanos, en particular para los trastornos del sistema nervioso central. Alternativamente, la combinación puede probarse en ensayos clínicos controlados de personas. Las medidas estándar basadas en el autoinforme del paciente pueden ser usadas por los expertos en la técnica para evaluar diversos efectos secundarios, tales como las molestias gastrointestinales. En otro ejemplo, medidas fisiológicas estándar (por ejemplo, el electrocardiograma) pueden ser usadas por los expertos en la técnica. También se ha desarrollado un conjunto de medidas estándar para evaluar los síntomas de la esquizofrenia, que incluyen la escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS), la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS) y la impresión clínica global (CGI). (Mortimer AM *Br J Psychiatry Suppl*. 50:s7. 2007). Por lo general, los ensayos clínicos se realizan de forma doble ciego, en los que un grupo de pacientes recibe un placebo inactivo y el otro grupo la intervención activa.

En una realización de la invención, el activador muscarínico se administra conjuntamente con el inhibidor muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra consecutivamente con el activador. En otra realización, el activador muscarínico se administra antes de la administración del inhibidor muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra antes de la administración del activador muscarínico. En una realización, el inhibidor muscarínico se administra dentro de una hora después de la administración del activador muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra dentro de los 30 minutos posteriores a la administración del activador muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra dentro de los 10 minutos de la administración del activador muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra dentro de un minuto de la administración del activador muscarínico. En otra realización, el inhibidor muscarínico se administra dentro de los 30 segundos de la administración del activador muscarínico. Antes del inicio de un régimen de fármacos del tipo descrito anteriormente, puede haber un período de inicio que dura de uno a catorce días. Durante este período inicial, el inhibidor muscarínico se puede administrar por sí mismo antes del inicio de la administración de la combinación.

En una realización, se usa de 10 microgramos a 10 gramos de activador en combinación con el inhibidor. En otra realización, se usa de 1 miligramo a 1 gramo de activador en combinación con el inhibidor. En una realización preferida, se usa de 5 a 500 miligramos de activador. En una realización, se usa de 10 microgramos a 10 gramos de inhibidor en combinación con el activador. En otra realización, se usa de 1 miligramo a 1 gramo de inhibidor en combinación con el activador. En una realización preferida, se usa de 2,5 miligramos y 200 miligramos de inhibidor.

En una realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente 6 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente 5 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente 4 veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente 3 veces durante un período de 24 horas. En otra realización preferida, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente 2 veces durante un período de 24 horas. En otra realización preferida, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico se administran a un paciente una vez durante un período de 24 horas.

Ensayos *in silico* de combinaciones muscarínicas.

Hay 65 activadores muscarínicos únicos y 114 inhibidores muscarínicos únicos que se conocen actualmente (Adis R&D Insight™, Pubmed, Web of Science, Libro Naranja de la FDA de los estados Unidos, documento de patente de los Estados Unidos. N.º 5.852.029). Por lo tanto, existen 7.410 combinaciones potenciales en las que un solo activador muscarínico podría emparejarse con un solo inhibidor muscarínico. Si uno combinara más de un activador muscarínico con uno o más inhibidores muscarínicos, entonces el número de combinaciones sería aún mayor. Si bien existen

varios modelos animales para enfermedades relevantes tales como la esquizofrenia (Dawe GS et al, *Ann Acad Med Singapore*, 38:425. 2009; Desbonnet L. *Biochem Soc Trans.* 37:308. 2009; Geyer MA. *Neurotox Res.* 14:71. 2008), los modelos animales de enfermedades complejas como la esquizofrenia son imperfectos y, por lo tanto, la capacidad de predecir la eficacia humana y la carga de los efectos secundarios basadas en datos de animales puede ser limitada. Del mismo modo, es posible probar combinaciones en seres humanos que sufren de una enfermedad particular, tal como la esquizofrenia, donde existen escalas de medición estándar (Mortimer AM. *Br J Psychiatry Suppl.* 50:s7. 2007) tanto para la eficacia del tratamiento de la enfermedad como para los efectos secundarios. Sin embargo, probar un número tan grande de combinaciones en modelos animales de la enfermedad o, lo que es más importante, en ensayos clínicos en seres humanos es prácticamente imposible, ya que sería prohibitivamente costoso y podría llevar décadas debido a las limitaciones en el número de investigadores calificados existentes y el tiempo requerido para el reclutamiento de los pacientes.

Sin un método para probar y predecir la eficacia de una combinación dada, es extremadamente difícil predecir *a priori* si tal combinación será eficaz. Por ejemplo, Medina *et al.* dieron el agonista muscarínico xanomelina y el antagonista muscarínico metescopolamina para investigar si el síncope, que es un efecto secundario observado con la xanomelina, puede estar mediado por antagonistas muscarínicos (Medina *et al. Hypertension.* 29:828. 1997). El grupo no observó ningún efecto sobre el síncope, lo que puede reflejar la falta de participación del sistema muscarínico en el síncope o, alternativamente, puede reflejar la selección incorrecta de la combinación muscarínica. Asimismo, Maral *et al.* documentaron el uso del agonista muscarínico RS-86 con el agente anticolinérgico glicopirrolato para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Maral *et al. Neurology* 38:606. 1988). El enfoque no produjo ninguna mejora en la cognición a pesar del uso de cantidades crecientes de RS-86. El documento de patente de los Estados Unidos US 2006/0194831 divulga el uso de un derivado de clozapina para activar los receptores muscarínicos. Si bien el documento de patente de los Estados Unidos US 2006/0194831 divulga que el uso del derivado de clozapina se puede combinar con otra terapia seleccionada de una lista de terapias amplia, incluido el uso de un antagonista muscarínico, la publicación no proporciona orientación ni razonamiento, por ejemplo, sobre por qué un agente en particular debería ser seleccionado de la lista amplia para la combinación con el derivado de clozapina, o por qué tal combinación sería útil. El documento de patente de los Estados Unidos US 5852029, que divulga un agonista muscarínico particular, menciona el uso potencial del agonista particular con antagonistas muscarínicos para ayudar a eliminar los efectos secundarios, pero no proporciona ningún criterio para seleccionar un antagonista apropiado.

La falta de éxito por parte de los grupos como Maral et al señala la necesidad de seleccionar cuidadosamente e, idealmente, probar combinaciones de activadores e inhibidores muscarínicos. Dada la naturaleza poco práctica de las pruebas físicas para un número tan grande de combinaciones, creamos un algoritmo para que las pruebas *in silico* realicen la tarea extremadamente difícil de predecir *a priori*, sin pruebas *in vivo*, si una combinación dada es eficaz y segura. Para llevar a cabo las pruebas *in silico* basadas en el algoritmo, creamos una extensa base de datos que capturó la información conocida sobre los activadores e inhibidores muscarínicos. El proceso mediante el cual creamos este algoritmo único, así como la base de datos de agentes muscarínicos y sus propiedades, fue ambos, multifase y requiriendo muchos recursos. Primero, creamos una lista de todos los activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos conocidos. A continuación, seleccionamos las propiedades de los agentes muscarínicos que son útiles para predecir una combinación eficaz y segura y determinamos la importancia relativa de cada propiedad. Luego nos embarcamos en un proceso exhaustivo de recopilación de datos para, siempre que fuera posible, recopilar datos relacionados con cada propiedad para cada activador muscarínico e inhibidor muscarínico. Con estos datos en la mano, creamos un algoritmo basado en computadora, mediante el cual se calcula una puntuación para cada propiedad y cada combinación, de manera que estas puntuaciones se utilizan para generar una puntuación general para cada combinación. El sistema de puntuación fue creado de tal manera que las puntuaciones totales más altas ("Puntuaciones Theta") se aplican a combinaciones con una mayor probabilidad de ser eficaces con efectos secundarios aceptables. Por lo tanto, al probar cada combinación con el algoritmo, creamos una lista de combinaciones priorizadas en las que las combinaciones con puntuaciones más altas son candidatos más atractivos para las pruebas clínicas. Dada la impracticabilidad de probar cada combinación posible *in vivo*, la priorización para seleccionar combinaciones para probar en seres humanos es fundamental.

Con el fin de evaluar diferentes combinaciones de activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos, creamos una base de datos propietaria de todos los activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos conocidos (véanse las Tablas 2 y 3). Esta base de datos se creó a través de revisiones sistemáticas de una variedad de recursos en busca de todos los programas actuales y pasados relacionados con los activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos. Nuestras revisiones incluyeron bases de datos de bibliografía académica, tales como Pubmed y Web of Science, bases de datos de patentes, tales como Delphion, y bases de datos de investigación y desarrollo farmacéuticos, tales como Adis R&D Insight™. También revisamos los prospectos de los paquetes de medicamentos, las bases de datos de noticias, los sitios web de las compañías y los resúmenes de conferencias. En total, revisamos varios miles de publicaciones periódicas, patentes, registros de Adis y otros documentos para generar una base de datos completa de 65 activadores muscarínicos y 114 inhibidores muscarínicos.

Después seleccionamos propiedades útiles para predecir si una combinación dada sería eficaz con efectos secundarios aceptables. Determinamos, en otras palabras, los criterios según los cuales se puede evaluar cada combinación para generar una evaluación cuantitativa y predictiva. Este proceso de selección de propiedades relevantes fue impulsado por análisis internos rigurosos y dio como resultado la identificación de varias propiedades que normalmente no se consideran y/o que generalmente se consideran desfavorables, pero que consideramos

favorables. El enfoque de la terapia de combinación en esta aplicación es significativamente diferente de los enfoques de las terapias de combinación típicas, que implican buscar la eficacia sinérgica de dos agentes. En la presente invención, buscamos un agente para eliminar los efectos del otro agente, lo que conduce a criterios poco ortodoxos para la selección de los fármacos. Por ejemplo, evaluamos cada inhibidor muscarínico en función de los datos de eficacia, de modo que, en algunos casos, se recompensaron los datos de mala o baja eficacia. Además, al contrario de los enfoques típicos, en algunos casos recompensamos a los inhibidores muscarínicos por los efectos secundarios que mostraron durante el desarrollo clínico. Dado que la mayoría de los inhibidores muscarínicos se han probado para detectar indicaciones no relacionadas, tales como la vejiga hiperactiva, la eficacia de estas indicaciones no relacionadas puede ser indeseable y puede ser predictiva de una combinación con efectos secundarios potencialmente inaceptables. Por ejemplo, la micción excesiva no es un efecto secundario común de los activadores muscarínicos. Por lo tanto, tener inhibidores que tengan mayor capacidad para disminuir la micción puede presentar el mayor riesgo de causar retención urinaria sin proporcionar un beneficio a la combinación.

Recompensamos ciertos efectos secundarios, particularmente aquellos que se sabe que están asociados con efectos anticolinérgicos periféricos, ya que pueden contrarrestar o disminuir el impacto de los efectos secundarios del activador muscarínico. Esta combinación de recompensar efectos secundarios y recompensar eficacia baja conduce a la selección de un inhibidor muscarínico que tendrá efectos fisiológicos en toda la periferia, lo que se desea para la eliminación de los efectos secundarios del activador muscarínico. Por ejemplo, si un compuesto ha demostrado eficacia en el tratamiento de la vejiga hiperactiva sin ningún efecto secundario, esto sugeriría que el compuesto estaba inhibiendo los receptores muscarínicos en la vejiga, pero no en el tracto gastrointestinal o en las glándulas salivales en un grado significativo. Aunque dicho compuesto sería ideal para un fármaco cuyo propósito fuera el tratamiento de la vejiga hiperactiva, dicho compuesto sería desfavorable para los usos descritos en este documento. Un inhibidor más favorable para la combinación prevista demostraría efectos farmacológicos (es decir, efectos secundarios observados cuando se trata la vejiga hiperactiva) en los mismos órganos donde el activador causa efectos secundarios no deseados (por ejemplo, el tracto gastrointestinal). La recompensa de los efectos secundarios y la penalización de la eficacia contrastan con el método típico para seleccionar agentes farmacéuticos.

Nuestro proceso de selección intensiva resultó en 95 propiedades relevantes, sobre la base de las cuales se evaluarían cada una de las 7.410 combinaciones de activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos conocidos. Las propiedades se clasificaron en tres categorías generales: propiedades relacionadas exclusivamente con los activadores muscarínicos; propiedades relacionadas exclusivamente con los inhibidores muscarínicos; y propiedades que combinaban atributos tanto del activador como del inhibidor. Estas clasificaciones se elaboran a continuación en detalle.

Para recopilar datos para cada activador muscarínico e inhibidor muscarínico basados en cada propiedad, nos embarcamos en un riguroso proceso de recopilación de datos utilizando muchos de los mismos recursos que los utilizados para generar una base de datos de todos los activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos conocidos. Una vez más, nuestra revisión abarcó bases de datos académicos, tales como Pubmed y Web of Science, bases de datos de patentes, tales como Delphion, bases de datos de investigación y desarrollo farmacéutico, tales como Adis R&D Insight™ y el Libro Naranja de la FDA de los Estados Unidos, además de prospectos y otros recursos. Este proceso difería, sin embargo, en la naturaleza detallada y a menudo cuantitativa de la información extraída. Por ejemplo, reunimos y categorizamos todos los datos de eficacia y efectos secundarios conocidos para cada activador muscarínico e inhibidor muscarínico. También reunimos todos los datos conocidos relacionados con la farmacocinética y la farmacodinamia. A medida que se disponga de nuevos datos para los compuestos que se encuentran actualmente en nuestra base de datos, o cuando se disponga de información sobre posibles nuevas entradas para nuestra base de datos, se pueden realizar actualizaciones de la base de datos, lo que arrojaría nuevas puntuaciones theta. Por ejemplo, MCD 386 es un activador muscarínico para el cual los datos adicionales podrían resultar en un aumento de las puntuaciones theta para las combinaciones de activador muscarínico e inhibidor muscarínico que incluyan MCD 386.

Utilizando estos datos, creamos entonces un algoritmo basado en la computadora para cuantificar la probabilidad relativa de que cada combinación de activador muscarínico e inhibidor muscarínico fuera eficaz con efectos secundarios aceptables. El sistema de puntuación funciona mediante la aplicación de una puntuación a cada combinación en función de cada propiedad, a lo que llamamos una puntuación p. Cada puntuación p contribuyó a un cálculo general, de tal manera que una puntuación p alta significa que una combinación tiene una mayor probabilidad de ser eficaz con efectos secundarios aceptables basados en una propiedad determinada. Dado que el algoritmo probó un total de 7.410 combinaciones posibles, cada una de las cuales se evaluó en base a 95 puntuaciones p, el algoritmo sumó un total de 703.950 puntuaciones p al calcular una puntuación general única (una "Puntuación Theta") para cada combinación (véase la Tabla 1).

Dada la naturaleza variada de los datos de una propiedad a la siguiente, se utilizaron una variedad de metodologías de puntuación para generar puntuaciones p. En todos los casos, las metodologías de puntuación fueron consistentes dentro de una propiedad dada y generaron un valor máximo de 10, que luego se multiplicó por un "factor de ponderación". Los factores de ponderación se usaron para reflejar la importancia de cada propiedad para predecir la probabilidad de que una combinación fuera eficaz con efectos secundarios aceptables. Algunas propiedades, tales como las relacionadas con la demostración de eficacia para un agonista, tienen un mayor impacto en la evaluación de

una combinación preferida y, por lo tanto, se ponderaron más. El factor de ponderación inicial para todas las propiedades fue 1, y el factor de ponderación máximo utilizado fue 2.

Las metodologías principales utilizadas en la generación de puntuaciones p fueron la puntuación basada en la clasificación, la puntuación binaria y la puntuación por valor de corte. A continuación se detallan los mecanismos de cada una de estas metodologías:

- Las puntuaciones p basadas en la clasificación se generaron utilizando datos cuantitativos, tales como mediciones de eficacia y otorgando el valor más alto (por ejemplo, una puntuación de 10) al punto de datos más preferible, y el valor más bajo (por ejemplo, una puntuación de 0) al punto de datos menos preferible. Los valores restantes se distribuyeron entonces de forma lineal, de modo que se otorgaron puntos de datos menos preferibles a puntuaciones proporcionalmente más bajas. Finalmente, se aplicó un factor de ponderación a cada valor multiplicando cada puntuación por una ponderación predeterminada que reflejaba la importancia de la propiedad dada. Tomemos, por ejemplo, el caso en el que se evalúan tres inhibidores muscarínicos (inhibidor A, inhibidor B e inhibidor C) en función de la reducción demostrada en la frecuencia urinaria (número de micciones por 24 horas), de tal manera que se desea la reducción mínima o la eficacia más baja. En este caso, el Inhibidor A muestra una reducción de 1 micción en 24 horas, mientras que los Inhibidores B y C muestran valores de 2 y 4 respectivamente. Para calcular cada puntuación p, dado que el inhibidor A demostró los resultados más deseables, primero debemos otorgarle al inhibidor A un valor proporcionalmente mayor que B o C (es decir, los inhibidores A, B y C tienen valores de 1, 1/2, y 1/4, respectivamente). Luego distribuimos estos valores de manera lineal, de manera que el inhibidor A recibe una puntuación de 10, el inhibidor B una puntuación de 5 y el inhibidor C una puntuación de 2,5. Finalmente, estas puntuaciones se multiplican por un factor de ponderación, que en este caso sería 1, dando puntuaciones p finales de 10, 5 y 2,5.

- Se generaron puntuaciones p binarias asignando uno de los dos valores relacionados con una propiedad binaria. Tomemos, por ejemplo, el caso de dos activadores muscarínicos, A y B, que se evalúan en función de si han demostrado eficacia en ensayos en seres humanos. El activador muscarínico A, que ha demostrado eficacia, recibe un valor de 10, mientras que B, que no la ha demostrado, recibe una puntuación de 0. Dado que esta importante propiedad tiene un factor de ponderación de 2, los activadores muscarínicos A y B reciben la puntuación p final de 20 y 0, respectivamente.

- Se aplicaron las puntuaciones p de valor de corte según el grupo en el que cayó un valor determinado. Esta metodología se usó para casos no binarios en los que no se prefiere ni es posible un método de clasificación (por ejemplo, puntuación de datos cualitativos o puntuación de datos cuantitativos en los que son relevantes los valores de corte). En estos casos, los activadores muscarínicos o inhibidores muscarínicos cuyos valores se encuentran en la categoría más deseable reciben valores de 10 (antes de la multiplicación por el factor de ponderación correspondiente).

Las puntuaciones p aplicadas a cada combinación se sumaron para generar tres puntuaciones secundarias únicas: la subpuntuación independiente del activador, la subpuntuación independiente del inhibidor, y la subpuntuación de la combinación. La subpuntuación independiente del activador representa una evaluación de cada agonista en función de las propiedades que son independientes del antagonista con el que se combina (por ejemplo, la demostración de eficacia en ensayos en seres humanos). De manera similar, la subpuntuación independiente del inhibidor representa una evaluación de cada antagonista en función de las propiedades que son independientes del agonista con el que se combina (por ejemplo, el nivel de penetración del SNC). La puntuación secundaria de combinación, por contraste, representa una evaluación basada en las propiedades en las que las características tanto del agonista como del antagonista son relevantes (por ejemplo, la similitud de $T_{\max}$ basada en los estudios farmacocinéticos). Tanto para la subpuntuación independiente del activador como para la subpuntuación independiente del inhibidor se calculó el valor sumando cada puntuación p y luego normalizando cada puntuación de manera que a la entrada más alta de la clasificación se le dio una puntuación de 100. Cada entrada con clasificación inferior se aumentó así o se disminuyó proporcionalmente por el mismo factor que la entrada de clasificación más alta. En el cálculo de la subpuntuación de combinación, se aplicó el mismo principio; sin embargo, la puntuación máxima dada fue de 50.

En última instancia, el algoritmo generó una "Puntuación Theta" final para cada combinación, de modo que, a medida que aumentaba la puntuación theta, también lo hacía la probabilidad de que la combinación produjera eficacia con efectos secundarios aceptables. La puntuación theta se calculó sumando las tres subpuntuaciones.

Tabla 1. Estructura del algoritmo

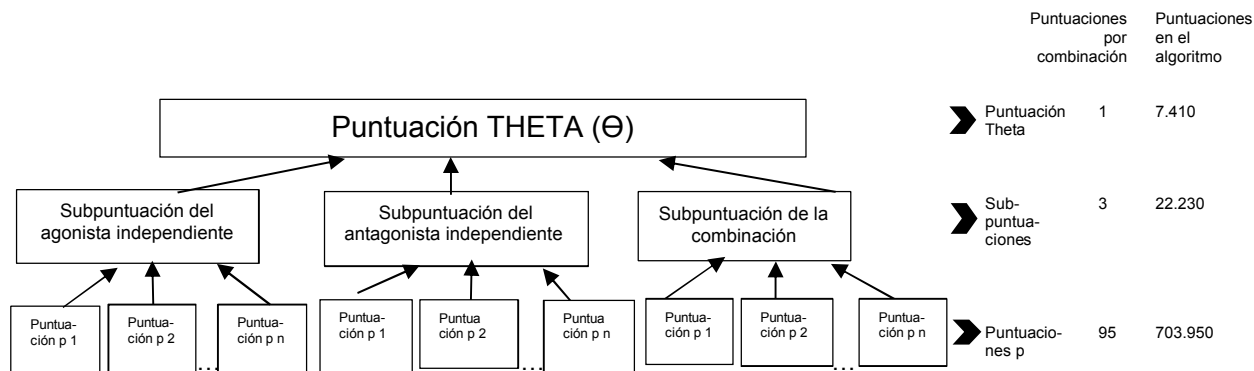


Tabla 2. Lista de activadores muscarínicos

Activadores muscarínicos			
1	A 72055	37	PDC 008004
2	AF 125	38	Pilocarpina
3	AF 150(S)	39	Pilocarpina – Controlled Therapeutics
4	AF 185	40	PTAC
5	Alvamelina	41	Activador muscarínico preclínico de Anavex Life Sciences
6	Amifostina	42	Activador del receptor muscarínico M1 preclínico de Eli Lilly
7	Arecolina transdérmica - Cogent Pharmaceuticals		
8	Cevimelina	43	Activador del receptor muscarínico M4 preclínico de Eli Lilly
9	CI 1017		
10	CMI 1145	44	Activador muscarínico preclínico de TorreyPines Therapeutics
11	CMI 936		
12	CS 932	45	Activador muscarínico preclínico de Banyu
13	DM 71		
14	FPL 14995	46	Activador muscarínico preclínico de Mithridion
15	GSK 1034702		
16	Himbacina	47	Activador muscarínico preclínico de ACADIA/Sepracor
17	Itamelina		
18	KST 2818	48	Activador muscarínico preclínico ACADIA
19	KST 5410		
20	KST 5452	49	RU 35963
21	L 670548		
22	689660	50	Sabcomelina
23	696986	51	SDZ 210086
24	705106	52	SR 46559A
25	LY 316108	53	SR 96777A
26	MCD 386	54	Estacofilina
27	Milamelina	55	Talsaclidina
28	Agonistas del receptor muscarínico - ACADIA/Allergan	56	Tazomelina
29	NC 111585	57	Tiopilocarpina
30	Nebracetam	58	Ticaloprida
31	NGX 267	59	U 80816
32	Norclozapina	60	Vedaclidina
33	ORG 20091	61	WAY 131256
34	PD 141606	62	WAY 132983
35	PD 142505	63	Xanomelina
36	PD 151832	64	YM 796
		65	YM 954

Tabla 3. Lista de inhibidores muscarínicos

Inhibidores muscarínicos					
1	Bromuro de aclidinio	42	Liriodenina	83	Inhibidor muscarínico - ACADIA/Sepracor
2	Bromuro de aclidinio/formoterol	43	LK 12	84	Inhibidor muscarínico Safetek
3	Acotiamida	44	Yoduro de mequitamio	85	Revatropato
4	AH 9700	45	Metantelina	86	Rispenzepina
5	Alvamelina	46	Bromuro de metantelina	87	RL 315535
6	AQRA 721	47	Bromuro de mescopolamina	88	RO 465934
7	AQRA 741	48	N-butilescopolamina	89	SCH 211803
8	AZD 9164	49	N-metilatropina	90	SCH 57790
9	BIBN 99	50	NPC 14695	91	Escopolamina intranasal - Nastech
10	CEB 1957	51	NX 303	92	Escopolamina transmucosal - Anesta
11	Clozapina de liberación prolongada - Azur Pharma	52	Otenzepad	93	Secoverina
12	Darenzepina	53	Oxibutinina - Labopharm	94	S-ET 126
13	Darifenacina	54	Oxibutinina - Penwest Pharmaceutical	95	Bromuro de sintropio
14	Bromuro de darotropio	55	Cloruro de oxibutinina - ALZA	96	Solifenacina
15	Dextro-yoduro de mequitamio	56	Oxibutinina intravesical - Situs	97	Solifenacina/tamsulosina
16	Ebeinona	57	Oxibutinina transdérmica - Schwarz Pharma	98	SVT 40776
17	Esoxibutinina	58	Oxibutinina transdérmica - Watson	99	TD 6301
18	Espatropato	59	Oxibutinina gel transdérmico - Antares	100	Telenzepina
19	Fesoterodina	60	Oxibutinina transmucosal - Auxilium	101	Temiverina
20	Glicopirrolato/indacaterol	61	Oxibutinina vaginal - Barr Laboratories	102	Bromuro de tiotropio
21	Bromuro de glicopirronio	62	PG 1000	103	Tolterodina
22	GSK 1160724	63	Pirenzepina oftálmica	104	Tolterodina/tamsulosina
23	GSK 202405	64	Pirmenol	105	Tropenzilio
24	GSK 573719	65	PNU 200577	106	Cloruro de trospio
25	GSK 656398	66	Prometazina/hidrocodona/paracetamol - Charleston Laboratories	107	Cloruro de trospio de liberación controlada
26	GSK 961081	67	Propantelina	108	Cloruro de trospio por inhalación
27	GYKI 46903	68	Bromuro de propantelina	109	V 0162
28	Metilbromuro de homatropina	69	Propiverina	110	YM 35636
29	Imidafenacina	70	PSD 506	111	YM 46303
30	Glicopirrolato por inhalación - Novartis	71	PTAC	112	YM 53705
31	Bromuro de ipratropio polvo seco por inhalación Dura/Spiros	72	QAT 370	113	YM 58790
32	Bromuro de ipratropio polvo seco por inhalación - ML Laboratories	73	Inhibidor muscarínico - Almirall	114	Zamifenacina
33	Bromuro de ipratropio hidrofluoroalcano por inhalación - Boehringer Ingelheim	74	Inhibidor muscarínico primario - Anavex Life Sciences		
34	Bromuro de ipratropio intranasal - Chiesi	75	Inhibidor muscarínico secundario - Anavex Life Sciences		
35	Bromuro de ipratropio inhalación disolución medida - Sheffield	76	FF2 - Nuada		
36	Bromuro de ipratropio/xilometazolina	77	Inhibidor muscarínico - GlaxoSmithKline/Theravance		
37	J 104129	78	Inhibidor muscarínico - Chiesi Farmaceutici/SALVAT		
38	J 106366	79	Inhibidor muscarínico - UCB		
39	L 696986	80	Inhibidor muscarínico primario - Theravance		
40	LAS 35201	81	Inhibidor muscarínico secundario - Theravance		
41	Levosalbutamol/ipratropio disolución de inhalación. Arrow International Limited/Sepracor	82	Inhibidor muscarínico - Novartis		

El algoritmo se estructuró con entradas según las 3 tablas siguientes. Las columnas de Propiedad, Metodología de puntuación, Criterio para alta puntuación, y Ponderación en cada tabla representan las entradas subyacentes y mecánicas usadas en el cálculo de cada subpuntuación.

Tabla 4. Mecánica de la subpuntuación independiente del activador

Mecánica de la subpuntuación del activador					
Contaje	Categoría de la propiedad	Propiedad	Metodología de la puntuación	Criterio para puntuación alta	Factor de ponderación
1	Desarrollo	Fase más alta	Valor único asignado a cada estadio de desarrollo	Estadio alto de desarrollo	1
2	Desarrollo	Fase más alta en SNC	Valor único asignado a cada estadio de desarrollo	Estadio alto de desarrollo	1
3	Desarrollo	Fase más alta en Estados Unidos	Valor único asignado a cada estadio de desarrollo	Estadio alto de desarrollo	1
4	ROA	Vía de administración	Valor único asignado a cada ROA	Oral	1
5	Farmacocinética	T _{máx}	Ordenado por valor de T _{máx}	T _{máx} alta	1
6	Farmacocinética	T(1/2)	Ordenado por valor de T(1/2)	T(1/2) alta	1
7	Eficacia	Eficacia demostrada	Puntuación binaria	Eficacia mostrada	2
8	Eficacia	Eficacia demostrada en cognición	Puntuación binaria	Eficacia mostrada	2
9	Eficacia	Eficacia demostrada en esquizofrenia	Puntuación binaria	Eficacia mostrada	2
10	Selectividad del receptor	¿Agonista M2?	Puntuación binaria	No es agonista M2	1
11	Selectividad del receptor	¿Agonista M3?	Puntuación binaria	No es agonista M3	1
12	Selectividad del receptor	Relación M1/M2	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
13	Selectividad del receptor	Relación M1/M3	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
14	Selectividad del receptor	Relación M1/M5	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
15	Selectividad del receptor	Relación M4/M2	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
16	Selectividad del receptor	Relación M4/M3	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
17	Selectividad del receptor	Relación M4/M5	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
18	Selectividad del receptor	Relación M2/M3	Ordenado por el valor de la relación	Cerca de 1	1
19	Selectividad del receptor	Relación M5/M2	Ordenado por el valor de la relación	Cerca de 1	1
20	Selectividad del receptor	Relación M5/M3	Ordenado por el valor de la relación	Cerca de 1	1

5

Tabla 5. Mecánica de la subpuntuación independiente del inhibidor

Mecánica de la subpuntuación del inhibidor					
Contaje	Categoría de la propiedad	Propiedad	Metodología de la puntuación	Criterio para puntuación alta	Factor de ponderación
1	Desarrollo	Fase más alta	Valor único asignado a cada estadio de desarrollo	Estadio alto de desarrollo	1
2	Desarrollo	Fase más alta en Estados Unidos	Valor único asignado a cada estadio de desarrollo	Estadio alto de desarrollo	1
3	ROA	Vía de administración	Valor único asignado a cada ROA	Oral	1
4	Farmacocinética	T _{máx}	Ordenado por valor de T _{máx}	T _{máx} alta	1
5	Farmacocinética	T(1/2)	Ordenado por valor de T(1/2)	T(1/2) alta	1

6	Penetración SNC	Penetración SNC	Valor único asignado basado en penetración A, M, B	Penetración baja	2
7	Selectividad del receptor	Relación M2/M1	Ordenado por valor de la relación	Relación alta	1
8	Selectividad del receptor	Relación M2/M4	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
9	Selectividad del receptor	Relación M3/M1	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
10	Selectividad del receptor	Relación M3/M4	Ordenado por el valor de la relación	Relación alta	1
11	Eficacia	Frecuencia urinaria (n.º micciones por 24 h) -- Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
12	Eficacia	Frecuencia urinaria (n.º de micciones por 24 h) % de reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
13	Eficacia	Frecuencia urinaria (n.º de micciones por 24 h) % de reducción sobre placebo	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
14	Eficacia	Frecuencia urinaria (n.º de micciones por 24 h) -- Reducción sobre el placebo	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
15	Eficacia	Volumen expulsado/micción (ml) - Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
16	Eficacia	Volumen expulsado/micción (ml) -- % de reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
17	Eficacia	Volumen expulsado/micción (ml) - - % de reducción sobre el placebo	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
18	Eficacia	Volumen expulsado/micción (ml) - - Reducción sobre el placebo	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
19	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia/24 h -- % de reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
20	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia/24 h - Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
21	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia/semana - % de reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
22	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia/semana - Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
23	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia de urgencia/24 h - % de reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
24	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia de urgencia/24 h - Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
25	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia de urgencia/semana -- Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
26	Eficacia	n.º de eps. de incontinencia de urgencia/semana -- Reducción	Ordenado por el valor de la eficacia	Eficacia baja	1
27	Efectos adversos	Boca seca -- % de aumento sobre placebo	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
28	Efectos adversos	Estreñimiento -- % de aumento sobre placebo	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
29	Efectos adversos	Dispepsia -- % de aumento sobre placebo	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1

ES 2 742 728 T3

30	Efectos adversos	Dolor abdominal -- % aumento sobre placebo	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
31	Efectos adversos	Boca seca -- valores de % absolutos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
32	Efectos adversos	Estreñimiento -- valores de % absolutos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
33	Efectos adversos	Dispepsia -- valores de % absolutos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
34	Efectos adversos	Dolor abdominal -- valores de % absolutos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
35	Efectos adversos	Estreñimiento agravado	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
36	Efectos adversos	Náuseas	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
37	Efectos adversos	Distensión abdominal	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
38	Efectos adversos	Flatulencia	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
39	Efectos adversos	Diarrea	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
40	Efectos adversos	Vómitos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
41	Efectos adversos	UTI	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
42	Efectos adversos	Infección de las vías respiratorias superiores	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
43	Efectos adversos	Gripe	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
44	Efectos adversos	Faringitis	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
45	Efectos adversos	Dolor de cabeza	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
46	Efectos adversos	Mareos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
47	Efectos adversos	Visión borrosa	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
48	Efectos adversos	Ojos secos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
49	Efectos adversos	Retención urinaria	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
50	Efectos adversos	Disuria	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
51	Efectos adversos	Edema de extremidad inferior	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
52	Efectos adversos	Edema periférico	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
53	Efectos adversos	Fatiga	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
54	Efectos adversos	Depresión	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
55	Efectos adversos	Insomnio	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
56	Efectos adversos	Tos	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
57	Efectos adversos	Garganta seca	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
58	Efectos adversos	Hipertensión	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
59	Efectos adversos	Astenia	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
60	Efectos adversos	Sequedad nasal	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
61	Efectos adversos	Dolor de espalda	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
62	Efectos adversos	Aumento de ALT	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
63	Efectos adversos	Aumento de GGT	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1
64	Efectos adversos	Eczema	Ordenado por el valor de AE	Valores de AE bajos	1

Nota: ALT = Alanina transaminasa; GGT = Gamma-glutamyltransferasa

Tabla 6. Mecánica de la subpuntuación de la combinación

Mecánica de la subpuntuación de la combinación					
Contaje	Categoría de la propiedad	Propiedad	Metodología de la puntuación	Criterio para puntuación alta	Factor de ponderación
1	Farmacocinética	T _{máx}	Valor único dado basado en cercanía de T _{máx}	Valores de T _{máx} cercanos	1
2	Farmacocinética	T(1/2)	Valor único dado basado en cercanía de T(1/2)	Valores de T(1/2) cercanos	1
3	Metabolismo	Potencial de interacción fármaco-fármaco	Valor único asignado basado en grado de interacción A, M o B específicamente con CYP 450	Bajo riesgo total de interacción fármaco-fármaco	1
4	Selectividad del receptor	Relación (selectividad de activador M1/ selectividad de inhibidor M1)	Ordenado por valor de la relación	Valor de la relación alto (devaluar si el inhibidor actúa sobre M1, activador es activador M1 débil)	1
5	Selectividad del receptor	Relación (selectividad de activador M4/ selectividad de inhibidor M4)	Ordenado por valor de la relación	Valor de la relación alto (devaluar si el inhibidor actúa sobre M4, activador es activador M4 débil)	1
6	Selectividad del receptor	Relación (selectividad de activador M3/ selectividad de inhibidor M3)	Ordenado por valor de la relación	Valor de la relación bajo (con activador de M3, se desea inhibidor de M3)	1
7	Selectividad del receptor	Relación (selectividad de activador M2/ selectividad de inhibidor M2)	Ordenado por valor de la relación	Valor de la relación bajo (si activador de M2, se desea inhibidor de M2)	1
8	Selectividad del receptor	Relación (selectividad de activador M5/ selectividad de inhibidor M5)	Ordenado por el valor de la relación	Valor de la relación alto	1
9	Selectividad del receptor	Comparación de la relación M2/M3	Ordenado por el valor de la relación	Valor de la relación cerca de 1	1
10	Eficacia	Recompensar casos específicos de AE de inhibidor si "compensa" un AE de activador	Específico del caso	Específico del caso	1
11	Efectos adversos	Recompensar casos específicos de AE de inhibidor si "compensa" un AE de activador	Específico del caso	Específico del caso	1

Nota: en los casos donde los activadores inhiben a un receptor, o donde un inhibidor activa a un receptor, las relaciones de selectividad del receptor se cambian a igual a uno dividido por la relación para la determinación de la puntuación p.

5

Tabla 7. Las 15 combinaciones superiores según la puntuación theta

ID de combinación	Combinación	Puntuación theta	Subpuntuación independiente del activador	Subpuntuación independiente del inhibidor	Subpuntuación de la combinación
6355	Xanomelina y cloruro de trospio	250	100	100	50
5003	Sabcomelina y cloruro de trospio	245	95	100	50
2611	Miamelina y cloruro de trospio	243	98	100	45
6346	Xanomelina y tolterodina	241	100	91	50
2602	Milamelina y tolterodina	239	98	91	50
5005	Liberación controlada de sabcomelina y cloruro de trospio	238	95	93	50
6357	Liberación controlada de xanomelina y cloruro de trospio	238	100	93	45
2613	Milamelina y cloruro de trospio liberación controlada	236	98	93	45
6347	Xanomelina y darifenacina	235	100	95	40
6348	Xanomelina y solifenacina	234	100	94	40

4996	Sabcomelina y solifenacina	229	95	94	40
5523	Talsaclidina y cloruro de trospio	224	94	100	30
635	Cevimelina y cloruro de trospio	219	89	100	30
5515	Talsaclidina y darifenacina	219	94	95	30
5516	Talsaclidina y solifenacina	218	94	94	30
5525	Liberación controlada de talsaclidina y cloruro de trospio	217	94	93	30
5514	Talsaclidina y tolterodina	215	94	91	30
6349	Xanomelina y fesoterodina	215	100	85	30
627	Cevimelina y darifenacina	214	89	95	30
637	Liberación controlada de cevimelina y cloruro de trospio	212	89	93	30

En una realización preferida de la invención, se usa una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico con una puntuación theta de 230 o mayor según lo determinado por las pruebas in silico utilizando el algoritmo descrito anteriormente. En otra realización de la invención, se usa una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico con una puntuación theta de 200 o mayor según lo determinado por las pruebas in silico usando el algoritmo descrito anteriormente.

En una realización, se usa la xanomelina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la xanomelina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la xanomelina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 25 miligramos a 700 miligramos de xanomelina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 75 miligramos a 300 miligramos de xanomelina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la sabcomelina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la sabcomelina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la sabcomelina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 50 microgramos a cinco miligramos de sabcomelina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 150 microgramos a 450 microgramos de sabcomelina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la milamelina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la milamelina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la milamelina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 0,5 miligramos a 50 miligramos de milamelina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de cuatro miligramos a 16 miligramos de milamelina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la talsaclidina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la talsaclidina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la talsaclidina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de cinco miligramos a 1 gramo de talsaclidina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 120 miligramos a 480 miligramos de talsaclidina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la cevimelina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la cevimelina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la cevimelina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 45 miligramos a 750 miligramos de cevimelina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 90 miligramos a 360 miligramos de cevimelina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la pilocarpina como el activador muscarínico en combinación con el inhibidor muscarínico. En otra realización, la pilocarpina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, la pilocarpina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 7,5 miligramos a 500 miligramos de pilocarpina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 30 miligramos a 200 miligramos de pilocarpina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa el cloruro de trospio como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, el cloruro de trospio se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, el cloruro de trospio se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de cinco miligramos a 400 miligramos de cloruro de trospio durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 20 miligramos a 200 miligramos de cloruro de trospio durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa el cloruro de trospio de liberación prolongada como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, el cloruro de trospio de liberación prolongada se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas. En una realización preferida, el cloruro de trospio de liberación prolongada se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de cinco miligramos a 400 miligramos de cloruro de trospio de liberación prolongada durante un período de 24 horas.

En una realización preferida, se usa de 20 miligramos a 200 miligramos de cloruro de tropio de liberación prolongada durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la solifenacina como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, la solifenacina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas.

- 5 En una realización preferida, la solifenacina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 0,25 miligramos a 100 miligramos de solifenacina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 1 miligramo a 30 miligramos de solifenacina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la tolterodina como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, la tolterodina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas.

- 10 En una realización preferida, la tolterodina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de un miligramo hasta 16 miligramos de tolterodina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de dos miligramos a ocho miligramos de tolterodina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la fesoterodina como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, la fesoterodina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas.

- 15 En una realización preferida, la fesoterodina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de dos miligramos a 56 miligramos de fesoterodina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de cuatro miligramos a 28 miligramos de fesoterodina durante un período de 24 horas.

En una realización, se usa la darifenacina como el inhibidor muscarínico en combinación con el activador muscarínico. En otra realización, la darifenacina se administra a un paciente de una a cinco veces durante un período de 24 horas.

- 20 En una realización preferida, la darifenacina se administra de una a tres veces durante un período de 24 horas. En otra realización, se usa de 3,75 miligramos a 150 miligramos de darifenacina durante un período de 24 horas. En una realización preferida, se usa de 7,5 miligramos a 30 miligramos de darifenacina durante un período de 24 horas.

Mientras el sujeto está siendo tratado, la salud del paciente puede controlarse midiendo uno o más de los índices relevantes en momentos predeterminados durante el período de tratamiento. El tratamiento, que incluye la composición, cantidades, tiempos de administración y formulación, puede ser optimizado según los resultados de tal control. El paciente puede ser reevaluado periódicamente para determinar el grado de mejoría por la medición de los mismos parámetros. Pueden hacerse ajustes para la(s) cantidad(es) de la composición administrada y posiblemente para el tiempo de administración sobre la base de estas reevaluaciones

- 25 El tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas que sean menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis puede aumentarse en pequeños incrementos hasta que se logre el equilibrio óptimo entre el efecto terapéutico y los efectos secundarios.

Formas de dosificación de la combinación

En una realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico están en diferentes formas de dosificación o vehículos de dosificación. En una realización preferida, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico están en la misma forma de dosificación o vehículo de dosificación. Las formas de dosificación pueden incluir uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación también pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación se pueden administrar por vía oral. El activador y el inhibidor pueden administrarse por vía oral utilizando comprimidos, trociscos, líquidos, emulsiones, suspensiones, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos o cápsulas de gel y otros métodos de administración oral conocidos por los expertos en la técnica. El activador muscarínico e inhibidor muscarínico también se pueden administrar por vía parenteral. Otras vías de administración incluyen, pero no están limitadas a, la vía tópica, transdérmica, nasal, ocular, rectal, sublingual, por inhalación y vaginal. Para la administración tópica y transdérmica, el activador y el inhibidor pueden administrarse en una crema, gel, pomada, aerosol, suspensión, emulsión, espuma o parche o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración nasal, el activador y el inhibidor pueden administrarse mediante atomizadores, gotas, emulsiones, espumas, cremas, pomadas u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración nasal, las formulaciones para inhalación pueden prepararse como un aerosol, ya sea un aerosol de solución en el que el agente activo se solubiliza en un vehículo, tal como un propelente, o un aerosol de dispersión, en el que el agente activo se suspende o dispersa a través del portador y un disolvente opcional. Para la administración ocular, el activador y el inhibidor pueden administrarse en gotas, aerosoles, inyecciones, soluciones, emulsiones, suspensiones o pomadas, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración rectal, el activador y el inhibidor pueden administrarse utilizando supositorios, enemas, cremas, espumas, geles o pomadas o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración sublingual, el activador y el inhibidor pueden administrarse en forma de comprimidos, trociscos, líquidos, emulsiones, suspensiones, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos o cápsulas de gel y por otros métodos de administración oral conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración por inhalación, el activador y el inhibidor pueden administrarse en forma de vapor, niebla, polvo, aerosol o nebulizado, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración vaginal, el activador y el inhibidor pueden administrarse en soluciones, emulsiones, suspensiones, pomadas, geles, espumas o anillos vaginales, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El activador muscarínico e inhibidor muscarínico pueden estar en una forma de dosificación que libera inmediatamente el fármaco. En una realización alternativa, el activador muscarínico e inhibidor muscarínico están en una forma de dosificación de liberación controlada. En una realización de la forma de dosificación de liberación controlada, el activador y el inhibidor tienen una cinética de liberación similar. En otra realización, el inhibidor se libera antes de que se libere el activador. En otra realización, se usa un perfil de liberación de tres partes, de tal manera que el inhibidor se libera inmediatamente, seguido por el activador en una forma de liberación controlada y luego por el inhibidor en una forma de liberación controlada. En una realización, el activador muscarínico e inhibidor muscarínico están empaquetados en liposomas. En una realización adicional, el liposoma comprende un fosfolípido. En una realización adicional, el fosfolípido en el liposoma se selecciona de la fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina de huevo (EPE), ácido fosfatídico de huevo (EPA), fosfatidilcolina de soja (SPC), fosfatidilglicerol de soja (SPG), fosfatidilserina de soja (SPS), fosfatidilinositol de soja (SPI), fosfatidiletanolamina de soja (SPE), ácido fosfatídico de soja (SPA), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitolestearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitolestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), monooleoilfosfatidiletanolamina (MOPE), dilaurilestearoilfosfatidilcolina (DLEP), dimiristoilestearoilfosfatidilcolina (DMEP), dipalmitolestearoilfosfatidilcolina (DPEP), diestearolestearoilfosfatidilcolina (DSEP), ácido dimiristoilfosfatídico (DMPA), ácido dipalmitoilfosfatídico (DPPA), ácido diestearoilfosfatídico (DSPA), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPI), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), fosforiletanolamina N-acilada (NAPE), y combinaciones de los mismos.

En una realización adicional, la formulación de liberación controlada comprende una membrana semipermeable. El activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden estar en diferentes membranas en la misma formulación. En otra realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden estar en diferentes membranas en diferentes formulaciones o vehículos de dosificación. En una realización adicional, la membrana semipermeable comprende un polímero. En una realización adicional, la formulación de liberación controlada comprende una matriz que suspende el/los activador(es) muscarínico(s) y el/los inhibidor(es) muscarínico(s). El activador muscarínico e inhibidor muscarínico pueden estar en matrices separadas dentro del mismo medicamento. En una realización adicional, la matriz comprende un polímero. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero soluble en agua. En una realización adicional, el polímero soluble en agua se selecciona de Eudragit RL, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero insoluble en agua. En una realización adicional, el polímero insoluble en agua se selecciona de Eudragit RS, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(etileno tereftalato), poli(vinil isobutil éter), poli(vinil acetato), poli(vinil cloruro), poliuretano y mezclas de los mismos. En una realización adicional, la matriz comprende un compuesto graso. En una realización adicional, el compuesto graso es una cera o estearato de glicerilo. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua. En una realización adicional, la matriz comprende además un compuesto graso.

El activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden estar en formas de dosificación que usan otros métodos de formulación de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, Dixit y Puthli. *J. Control Release*. 2:94. 2009; Mizrahi y Domb. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2: 108. 2008; Forqueri y Singh. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 3:40. 2009; Kalantzi et al. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 3:49. 2009; Ionomopoulou et al. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2:94. 2008; Panos et al. *Curr Drug Discov Technol*. 5: 333.2008; 2008. Wan et al. *Nanomed*. 2: 483. 2007. Wang et al. *Drug Delivery: Principles & Applications*. Wiley 2005).

En otra realización, la combinación del activador muscarínico e inhibidor muscarínico se usa en combinación con una o más terapias que pueden incluir tanto la psicoterapia como los fármacos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, sedantes, tranquilizantes y otras intervenciones farmacológicas conocidas por los expertos en la técnica. Un agente terapéutico puede caer en la categoría de más de un tipo de fármaco. Por ejemplo, las benzodiazepinas pueden considerarse ansiolíticos, sedantes y tranquilizantes.

Medicamento que contiene uno o más activadores muscarínicos e inhibidores muscarínicos

Una realización de la invención es un medicamento que comprende uno o más activadores muscarínicos y uno o más inhibidores muscarínicos.

En una realización, de 10 microgramos a 10 gramos de activador se usa en combinación con el inhibidor en el medicamento. En otra realización, de 1 miligramo a 1 gramo de activador se usa en combinación con el inhibidor. En

otra realización, de 10 microgramos a 10 gramos de inhibidor se usa en combinación con el activador. En otra realización, de 1 miligramo a 1 gramo de inhibidor se usa en combinación con el activador.

- 5 En una realización, el medicamento se administra a un paciente 6 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el medicamento se administra a un paciente 5 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el medicamento se administra a un paciente 4 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el medicamento se administra a un paciente 3 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el medicamento se administra a un paciente 2 veces durante un período de 24 horas. En otra realización, el medicamento se administra a un paciente una vez durante un período de 24 horas. En una realización preferida, el medicamento se administra de una a 3 veces durante un período de 24 horas.
- 10 En una realización de la invención, el medicamento contiene una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico con una puntuación theta de 230 o mayor según lo determinado por las pruebas in silico usando el algoritmo descrito anteriormente. En otra realización de la invención, el medicamento contiene una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico con una puntuación theta de 200 o mayor según lo determinado por las pruebas in silico usando el algoritmo descrito anteriormente. En una realización adicional, se usa la xanomelina como el activador muscarínico en el medicamento. En otra realización, el medicamento contiene de cinco miligramos a 700 miligramos de xanomelina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 25 miligramos a 300 miligramos de xanomelina.
- 15 En una realización, se usa la sabcomelina como el activador muscarínico en el medicamento. En otra realización, el medicamento contiene de 10 microgramos a cinco miligramos de sabcomelina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 50 microgramos a 450 microgramos de sabcomelina.
- 20 En una realización, se usa la milamelina como el activador muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de 0,1 miligramos a 50 miligramos de milamelina. En una realización preferida, el medicamento contiene de un miligramo a 16 miligramos de milamelina.
- 25 En una realización, se usa la talsaclidina como el activador muscarínico en el medicamento. En otra realización, el medicamento contiene de un miligramo a un gramo de talsaclidina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 40 miligramos a 480 miligramos de talsaclidina.
- 30 En una realización, se usa la cevimelina como el activador muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de nueve miligramos a 750 miligramos de cevimelina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 30 miligramos a 360 miligramos de cevimelina.
- 35 En una realización, se usa la pilocarpina como el activador muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de 1,5 miligramos a 500 miligramos de pilocarpina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 10 miligramos a 200 miligramos de pilocarpina.
- En una realización, se usa el cloruro de trospio como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de un miligramo a 400 miligramos de cloruro de trospio. En una realización preferida, el medicamento contiene de 6,5 miligramos a 200 miligramos de cloruro de trospio.
- 40 En una realización, se usa el cloruro de trospio de liberación prolongada como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de un miligramo a 400 miligramos de cloruro de trospio de liberación prolongada. En una realización preferida, el medicamento contiene de 6,5 miligramos a 200 miligramos de cloruro de trospio de liberación prolongada.
- 45 En una realización, se usa la solifenacina como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de 0,25 miligramos a 100 miligramos de solifenacina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 1 miligramo a 30 miligramos de solifenacina.
- En una realización, se usa la tolterodina como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En una realización, el medicamento contiene de 0,2 miligramos a 16 miligramos de tolterodina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 0,7 miligramos a ocho miligramos de tolterodina.
- 50 En una realización, se usa la fesoterodina como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En otra realización, el medicamento contiene de 0,4 miligramos a 56 miligramos de fesoterodina. En una realización preferida, el medicamento contiene entre un miligramo y 28 miligramos de fesoterodina.
- En una realización, se usa la darifenacina como el inhibidor muscarínico en el medicamento. En otra realización, el medicamento contiene de 0,8 miligramos a 150 miligramos de darifenacina. En una realización preferida, el medicamento contiene de 2,5 miligramos a 30 miligramos de darifenacina.

Mientras el sujeto está siendo tratado, la salud del paciente puede controlarse midiendo uno o más de los índices relevantes en momentos predeterminados durante el período de tratamiento. El tratamiento, que incluye la composición, cantidades, tiempos de administración y formulación, se puede optimizar según los resultados de tal

control. El paciente puede ser reevaluado periódicamente para determinar el grado de mejora midiendo los mismos parámetros. Los ajustes a la(s) cantidad(es) de la composición del sujeto administrada y posiblemente al tiempo de la administración se pueden realizar en base a estas reevaluaciones.

- 5 El tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas que sean menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis puede aumentarse en pequeños incrementos hasta que se logre el equilibrio óptimo entre el efecto terapéutico y los efectos secundarios. Este principio de titulación de fármacos es bien entendido por los expertos en la técnica.

10 El medicamento también puede incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. El medicamento puede incluir uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El medicamento se puede administrar por vía oral. El medicamento se puede administrar por vía oral usando comprimidos, trociscos, líquidos, emulsiones, suspensiones, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos o cápsulas de gel y otros métodos de administración oral conocidos por los expertos en la técnica. El medicamento también se puede administrar por vía parenteral. Otras vías de administración incluyen, pero no se limitan a: tópica, transdérmica, nasal, rectal, ocular, sublingual, por inhalación, y vaginal. Para la administración tópica y transdérmica, el medicamento puede administrarse en una crema, gel, pomada, aerosol, suspensión, emulsión, espuma o parche o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración nasal, el medicamento puede ser administrado como un aerosol, gotas, emulsiones, espumas, cremas o pomadas o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración nasal, las formulaciones para inhalación pueden prepararse como un aerosol, ya sea un aerosol de solución en el que el agente activo se solubiliza en un vehículo, tal como un propelente, o un aerosol de dispersión, en el que el agente activo se suspende o dispersa a través de un portador y un disolvente opcional. Para la administración rectal, el medicamento puede administrarse usando supositorios, enemas, cremas, espumas, geles o ungüentos o por otros métodos conocidos por un experto en la técnica. Para la administración ocular, el medicamento puede administrarse en gotas, aerosoles, inyecciones, soluciones, emulsiones, suspensiones o pomadas, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración sublingual, el medicamento puede administrarse en comprimidos, trociscos, líquidos, emulsiones, suspensiones, gotas, cápsulas, comprimidos oblongos o cápsulas de gel y por otros métodos de administración oral conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración por inhalación, el medicamento puede administrarse en forma de vapor, niebla, polvo, aerosol o nebulizado, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para la administración vaginal, el medicamento puede ser administrado en soluciones, emulsiones, suspensiones, pomadas, geles, espumas, o anillos vaginales o por otros métodos conocidos por un experto en la técnica.

35 El medicamento puede estar en una forma de dosificación que libera inmediatamente el medicamento. En una realización alternativa, el medicamento puede tener una forma de dosificación de liberación controlada. En una realización, el medicamento se envasa en liposomas. En una realización adicional, el liposoma comprende un fosfolípido. En una realización adicional, el fosfolípido en el liposoma se selecciona entre la fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilserina (PS), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina de huevo (EPE), ácido fosfatídico de huevo (EPA), fosfatidilcolina de soja (SPC), fosfatidilglicerol de soja (SPG), fosfatidilserina de soja (SPS), fosfatidilinositol de soja (SPI), fosfatidiletanolamina de soja (SPE), ácido fosfatídico de soja (SPA), fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (HEPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoleistearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitoleistearoilfosfatidilglicerol (PSPG), monooleoilfosfatidiletanolamina (MOPE), dilauritoilfosfatidilcolina (DLEP), dimiristoilfosfatidilcolina (DMEP), dipalmitoleilfosfatidilcolina (DPEP), diestearoleilfosfatidilcolina (DSEP), ácido dimiristoilfosfatídico (DMPA), ácido dipalmitoilfosfatídico (DPPA), ácido diestearoilfosfatídico (DSPA), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPI), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), fosforiletanolamina N-acilada (NAPE), y combinaciones de los mismos.

50 En una realización adicional, la formulación de liberación controlada comprende una membrana semipermeable. El activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden estar en diferentes membranas en la misma formulación. En otra realización, el activador muscarínico y el inhibidor muscarínico pueden estar en diferentes membranas en diferentes formulaciones o vehículos de dosificación. En una realización adicional, la membrana semipermeable comprende un polímero. En una realización adicional, la formulación de liberación controlada comprende una matriz que suspende el/los activador(es) muscarínico(s) y el/los inhibidor(es) muscarínico(s). El activador muscarínico e inhibidor muscarínico pueden estar en matrices separadas dentro del mismo medicamento. En una realización adicional, la matriz comprende un polímero. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero soluble en agua. En una realización adicional, el polímero soluble en agua se selecciona de Eudragit RL, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero insoluble en agua. En una realización adicional, el polímero insoluble en agua se selecciona de Eudragit RS, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil

acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(etilen tereftalato), poli(vinil isobutil éter), poli(vinil acetato), poli(vinil cloruro), poliuretano y sus mezclas. En una realización adicional, la matriz comprende un compuesto graso. En una realización adicional, el compuesto graso es una cera o triestearato de glicerilo. En una realización adicional, el polímero comprende un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua. En una realización adicional, la matriz comprende además un compuesto graso.

El medicamento puede estar en formas de dosificación que usan otros métodos de formulación de liberación controlada conocidos en la técnica (por ejemplo, Dixit y Puthli. *J. Control Release*. 2:94. 2009; Mizrahi y Domb. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2:108, 2008; Forqueri y Singh. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 3:40. 2009; Kalantzi et al. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 3:49. 2009; Iconomopoulou et al. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2:94. 2008; Panos et al. *Curr Drug Discov Technol*. 5:333. 2008; Wan et al. *Nanomed*. 2:483. 2007. Wang et al. *Drug Delivery: Principles & Applications*. Wiley 2005).

En otra realización, el medicamento se usa en combinación con una o más terapias que pueden incluir ambos, la psicoterapia y los fármacos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, sedantes, tranquilizantes y otras intervenciones farmacológicas conocidas por los expertos en la técnica. Un agente terapéutico puede caer en la categoría de más de un tipo de medicamento. Por ejemplo, las benzodiazepinas pueden considerarse ansiolíticos, sedantes y tranquilizantes.

Los beneficios descritos anteriormente de los nuevos métodos y composiciones de la presente invención se ilustran mediante los ejemplos no limitativos a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1

En un ejemplo, la invención es una formulación de cápsula única que contiene 75 miligramos de xanomelina y 20 miligramos de cloruro de trospio. La cápsula consiste en una cubierta de gelatina que rodea un material de relleno compuesto por los compuestos activos, un vehículo, un tensioactivo y un modificador. El vehículo es polietilenglicol con un peso molecular en el rango de 500 a 10,000 Daltons y es el 10% en peso del material de relleno. El tensioactivo es polisorbato 80 y representa el 0,1% en peso del material de relleno. El modificador es sílice pirógena presente al 0,25% en peso del material de relleno. El material de relleno total representa el 50% del peso total de la cápsula y la cubierta de gelatina es el 50% del peso total de la cápsula.

Ejemplo 2

Una segunda formulación es la cápsula en el Ejemplo 1 con una capa externa adicional de liberación controlada que comprende un material entérico (material que es relativamente insoluble en el entorno ácido del estómago). Hay una variedad de materiales entéricos conocidos por los expertos en la técnica. Para esta formulación específica, utilizamos hidroxietilcelulosa que comprendería el 20% del peso total de la cápsula.

Ejemplo 3

Un tercer ejemplo es una formulación preparada como en el Ejemplo 2, con la cápsula que contiene 225 mg de xanomelina y 60 miligramos de cloruro de trospio.

Ejemplo 4

En un ejemplo, la invención es una formulación de cápsula única que contiene 75 miligramos de xanomelina y 5 miligramos de solifenacina. La cápsula consiste en una cubierta de gelatina que rodea un material de relleno compuesto de los compuestos activos, un vehículo, un tensioactivo y un modificador. El vehículo es polietilenglicol con un peso molecular en el rango de 500 a 10,000 Daltons y es el 10% en peso del material de relleno. El tensioactivo es polisorbato 80 y representa el 0,1% en peso del material de relleno. El modificador es sílice pirogénica presente al 0,25% en peso del material de relleno. El material de relleno total representa el 50% del peso total de la cápsula y la cubierta de gelatina es el 50% del peso total de la cápsula.

Ejemplo 5

Una segunda formulación es la cápsula en el Ejemplo 41 con una capa externa adicional de liberación controlada que comprende un material entérico (material que es relativamente insoluble en el entorno ácido del estómago). Hay una variedad de materiales entéricos conocidos por los expertos en la técnica. Para esta formulación específica, utilizamos hidroxietilcelulosa que comprendería el 20% del peso total de la cápsula.

Ejemplo 6

Un tercer ejemplo es una formulación preparada como en el Ejemplo 52, con la cápsula que contiene 225 mg de xanomelina y 10 miligramos de solifenacina.

Equivalentes

5 Aunque se han discutido realizaciones específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva. El alcance completo de la invención debe ser determinado por referencia a las reivindicaciones, junto con todo su alcance de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con tales.

10 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener con la presente invención.

REIVINDICACIONES:

1. Un medicamento que comprende una combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico seleccionado de:
5 xanomelina y cloruro de trospio, sabcomelina y cloruro de trospio; milamelina y cloruro de trospio; xanomelina y tolterodina; milamelina y tolterodina; liberación controlada de sabcomelina y cloruro de trospio; liberación controlada de xanomelina y cloruro de trospio; liberación controlada de milamelina y cloruro de trospio; xanomelina y darifenacina; xanomelina y solifenacina; sabcomelina y solifenacina; talsaclidina y cloruro de trospio; cevimelina y cloruro de trospio; talsaclidina y darifenacina; talsaclidina y solifenacina; liberación controlada de talsaclidina y cloruro de trospio; talsaclidina y tolterodina; xanomelina y fesoterodina; cevimelina y darifenacina, y liberación controlada de cevimelina y cloruro de trospio; y
10 un portador farmacéuticamente aceptable.
2. El medicamento de la reivindicación 1, en donde la combinación de un activador muscarínico y un inhibidor muscarínico es xanomelina y cloruro de trospio.
3. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, en donde la combinación del activador muscarínico y del inhibidor muscarínico tiene una puntuación theta mayor de 230.
15
4. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 10 microgramos a 10 gramos del activador muscarínico.
5. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 1 miligramo a 1 gramo del activador muscarínico.
6. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 10 microgramos a 10 gramos del inhibidor muscarínico.
20
7. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 1 miligramo a 1 gramo del inhibidor muscarínico.
8. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 1 miligramo a 1 gramo del activador muscarínico y de 1 miligramo a 1 gramo del inhibidor muscarínico.
9. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 25 a 300 miligramos de xanomelina.
- 25 10. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que comprende de 6,5 a 200 miligramos de cloruro de trospio.
11. El medicamento de la reivindicación 2, que comprende:
a) 75 miligramos de xanomelina y 20 miligramos de cloruro de trospio; o
b) 225 miligramos de xanomelina y 60 miligramos de cloruro de trospio.
12. El medicamento de la reivindicación 2, en la forma de
30 a) una formulación de cápsula única que comprende 75 miligramos de xanomelina y 20 miligramos de cloruro de trospio; o
b) una formulación de cápsula única que comprende 225 miligramos de xanomelina y 60 miligramos de cloruro de trospio.
13. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que está en la forma de un comprimido, trocisco, líquido, emulsión, suspensión, gotas, cápsula, cápsula de gel, crema, gel, pomada, espuma, crema, aerosol, supositorio, enema o anillo vaginal.
35
14. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que se formula como una formulación de liberación inmediata.
15. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, que se formula como una formulación de liberación controlada.
16. El medicamento de la reivindicación 1 o 2, en donde el activador muscarínico se formula como una formulación de liberación controlada y el inhibidor muscarínico se formula como una formulación de liberación inmediata.
40
17. Un medicamento como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de esquizofrenia, trastornos relacionados con la esquizofrenia, trastorno muscarínico, trastorno del movimiento, trastorno del estado de ánimo, trastorno cognitivo, trastorno de la atención y trastorno adictivo.