



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0615432-8 A2**

(22) Data de Depósito: 28/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4178
A61K 31/216
A61K 31/137
A61K 31/439
A61K 31/4025
A61K 31/46
A61K 31/00
A61P 1/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE COMPOSTOS**

(30) Prioridade Unionista: 02/09/2005 US 60/714150

(73) Titular(es): THERAVIDA, INC.

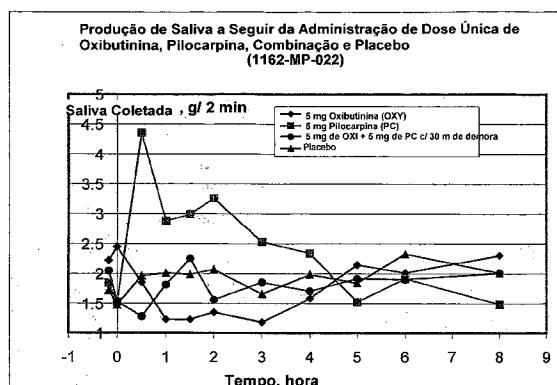
(72) Inventor(es): Mehdi Paborji

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033671 de 28/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027675 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE COMPOSTOS São aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreende várias combinações de um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, um composto que cause a estimulação das glândulas salivares e um composto que alivie a constipação. Também são divulgados métodos de tratar um paciente que sofre de bexiga superativa que compreendem administrar ao paciente a composição farmacêutica acima.



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE COMPOSTOS”

Pedido Relacionado

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório U.S. Nº 60/714.150, depositado em 2 de setembro de 2005, por Mehdi Paborji e intitulado “THERAPY FOR THE TREATMENT OF DISEASE,” que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Fundamentos da Invenção

Campo da Invenção

A presente invenção está no campo de composições farmacêuticas e métodos de usar as mesmas para o tratamento de bexiga superativa e redução de vários de seus efeitos colaterais.

Descrição da Técnica Relacionada

A bexiga superativa (OAB) é caracterizada pelas contrações involuntárias do músculo detrusor durante o enchimento da bexiga. Estas contrações podem ser assintomáticas ou podem causar os três sintomas comuns que clinicamente definem a OAB: frequência de urinação; urgência; e incontinência de urgência ou de reflexo. A frequência é um aumento no número de micturições, tanto quanto oito ou mais ao dia. Urgência é o desejo forte e repentino para urinar. A incontinência de urgência ou incontinência de reflexo, é a situação onde a urgência para urinar não pode ser controlada. A nocturia ou frequência urinária à noite que perturba o sono (mais do que duas vezes em uma noite), é frequentemente incluída como um quarto sintoma. Os sintomas de OAB podem aparecer individualmente ou juntos e não é conhecido se os mesmos têm uma causa patológica ou neurogênica.

A incontinência está presente em mais da metade dos pacientes do sexo feminino com OAB. Esta condição afeta mais do que 33 milhões de americanos e impõem cargas econômicas, sociais e psicológicas consideráveis. Embora pesquisa contínua no controle farmacológico de

distúrbios do trato urinário inferior tenham levado a opções de tratamento alternativo, os sintomas de OAB são no geral não informados pelos pacientes e sub-tratado pelos profissionais de saúde.

Diversas classes de medicações foram usadas para tratar e controlar a OAB, incluindo bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos tricíclicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agentes de estrogênio e anticolinérgicos. Agentes anticolinérgicos, que exerçam seus efeitos em receptores muscarínicos e suprimam ou diminuam a intensidade das contrações do músculo detrusor involuntárias, são a farmacoterapia de primeira escolha para a OAB e podem ser a única terapia disponível cuja eficácia não está em questão. O cloreto de oxibutinina e o tartarato de tolterodina são os mais extensivamente estudados dos agentes anticolinérgicos e o mais amplamente usado. Uma revisão sistemática com base em evidência recente de testes clínicos controlados de diversos agentes concluíram que as terapias anticolinérgicas significativamente melhoraram diversos índices de função do trato urinário inferior, incluindo a frequência de micção e o número de episódios de incontinência. Uma limitação maior destes agentes é que eles carecem de especificidade para o tecido da bexiga, com efeitos colaterais incômodos resultantes tais como boca seca e constipação.

A tolterodina tem no geral foi associada com menos boca seca do que a oxibutinina. Esta propriedade é considerada ser devido à seletividade diminuída de tolterodina para qualquer um dos 5 subtipos de receptor muscarínico (M1-M5), tais como o receptor M3 que predomina no tecido da parótida. A oxibutinina, mais do que a tolterodina, tem uma alta afinidade para este receptor, que também medeia a contração da bexiga. Foi deduzido com base em dados de animal que a tolterodina tem uma seletividade maior do que a oxibutinina para a bexiga do que para os receptores muscarínicos da parótida, mas um tal mecanismo permanece para ser elucidado. Os efeitos sobre os receptores M2, que povoam o músculo liso da bexiga embora não no

tecido glandular e para que a tolterodina mostre uma afinidade maior do que a oxibutinina, também foram invocados para explicar o grau de modo relativo levemente mais baixo de boca seca que está associado com o efeito terapêutico da tolterodina.

5 Os relatos adicionais de que o grau mais alto de boca seca com oxibutinina é atribuído à formação do metabólito principal, a desetiloxibutinina, que parece ter uma afinidade maior para os receptores do subtipo M3 também expressados nas glândulas salivares. Entretanto, as formulações de liberação prolongada mais novas de oxibutinina e tolterodina
10 fornecem eficácia comparável ou talvez levemente melhor e tolerabilidade realçada comparada com as formulações de liberação imediata. Os agentes mais recentemente aprovados incluindo o cloreto de tróspium, succinato de solifenacina (Vesicare) e darifenacina (Enablex) parecem ter um perfil de efeito colateral melhor, isto é, levemente menos boca seca. Não obstante, a
15 boca seca e a constipação continuam a ser problemáticas e os pacientes param de tomar a medicação depois de curto período de terapia.

Assim, existe uma necessidade na técnica quanto a uma medicação que forneça eficácia suficiente para o tratamento da OAB, com nível muito reduzido de efeitos colaterais de modo a aumentar a aceitação do
20 paciente, conforto e eficácia.

Sumário da Invenção

São aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo
25 composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares. Também, são aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo

composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto alivia a constipação. Além disso, são aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma
 5 quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares e o terceiro composto alivia a constipação.

10 São aqui divulgadas métodos de tratar um paciente que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro
 15 composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares. Também são aqui divulgados métodos de tratar um paciente que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo
 20 composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares. Além disso, são aqui divulgados métodos de tratar um paciente que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade
 25 terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares e o terceiro composto alivia a constipação.

Descrição Resumida dos Desenhos

A Figura 1 é um gráfico que mostra a quantidade de fluxo de saliva coletada em um paciente humano subsequente à administração de oxibutinina (◆, diamante), pilocarpina (■, quadrado), ambos (●, círculo) e nenhum dos dois (□, triângulo).

5 A Figura 2 é um gráfico que mostra a porcentagem de fluxo de saliva com referência ao tempo zero.

A Figura 3 é um gráfico que mostra o efeito do retardo de tempo para a administração de pilocarpina, com oxibutinina sendo administrada em $t = 0$ para todos os experimentos, exceto quanto ao placebo (□, triângulo) onde não houve oxibutinina e pilocarpina sendo administradas em $t = 0$ (■, quadrado), $t = 30$ min (círculo, círculo) e $t = 60$ min (◆, diamante).

A Figura 4 é um gráfico que mostra o efeito de razões de dose diferentes entre a oxibutinina e pilocarpina sobre o fluxo de saliva.

15 A Figura 5 é um gráfico que mostra a comparação de produção salivar estimulada a seguir da administração oral de 5 mg de oxibutinina (●, círculo), 30 mg de cevimelina (◆, diamante), placebo (□, triângulo) e uma combinação de oxibutinina e cevimelina (THVD-102) (■, quadrado).

20 A Figura 6 é um gráfico que mostra a comparação de produção salivar estimulada a seguir da administração oral de 2 mg de tartarato de tolterodina, com várias combinações (2 mg de tolterodina/5 mg de pilocarpina e 2 mg de tolterodina/10 mg de pilocarpina com pilocarpina administrada em tempos diferentes) e placebo.

25 A Figura 7 é um gráfico que mostra a relação de tempo de administração de 10 mg de pilocarpina sobre a produção salivar estimulada depois da administração oral de 2 mg de tartarato de tolterodina.

Descrição Detalhada das Formas de Realização Preferidas

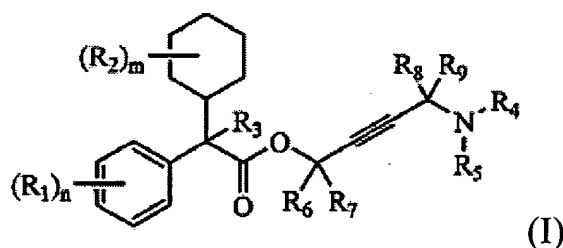
As limitações principais do tratamento de bexiga superativa (OAB) são os efeitos colaterais de boca seca e constipação. O método

corrente para tratar a boca seca é o desenvolvimento da liberação prolongada da porção ativa, tal como oxibutinina ou tolterodina. Os pacientes que tomam medicações para OAB ainda sofrem destes efeitos colaterais e assim a sua qualidade de vida é significativamente dificultada até o grau em que a maioria dos pacientes interrompem as medicações depois de cerca de 4 a 6 meses.

Assim, no primeiro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares.

O primeiro composto das composições farmacêuticas aqui descritas é um composto útil no tratamento de bexiga superativa. Em algumas formas de realização, o primeiro composto é um agonista de receptores muscarínicos M2 ou M3. Em outras formas de realização, o primeiro composto pode ser selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina, tróspium, fesotérodina ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitáveis. Outros compostos presentemente conhecidos ou mais tarde desenvolvidos para o tratamento da OAB estão dentro do escopo da presente divulgação.

Em algumas formas de realização, o primeiro composto é um composto da Fórmula I



ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitável, em que:

R_1 a R_9 são cada um independentemente selecionados do

grupo que consiste de hidrogênio, alquila, nitro, amino, ciano, hidróxi, alcóxi, carboxilato e amida; e

m e n são cada um independentemente selecionados de 1, 2, 3, 4 e 5.

5 Em algumas formas de realização, cada R_1 e R_2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, cada R_1 e R_2 é hidrogênio.

10 Em algumas formas de realização, R_3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R_3 é hidróxi.

15 Em algumas formas de realização, R_4 e R_5 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R_4 e R_5 são cada um independentemente um alquila. Em outras formas de realização, R_4 e R_5 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de metila, etila, propila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em outras formas de realização, R_4 e R_5 são cada um independentemente etila.

20 Em algumas formas de realização, R_6 a R_9 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R_6 a R_9 são cada um independentemente um hidrogênio.

25 Em algumas formas de realização, o primeiro composto é a oxibutinina ou um sal ou pró-droga desta farmacologicamente aceitáveis. A oxibutinina é o ingrediente ativo encontrado em medicamentos tais como Ditropan®; Ditropan XL®; e Oxitrol®. A oxibutinina é um medicamento anticolinérgico, que suprime com isso as contrações involuntárias do músculo liso da bexiga. Acredita-se também que a oxibutinina tenha atividade de receptor muscarínico, o que realça ainda mais a sua eficácia na OAB, mas também pode ser a razão por detrás do seu efeito colateral mais prevalente,

a boca seca.

Em algumas formas de realização, o primeiro composto é tolterodina ou um sal ou pró-droga desta farmaceuticamente aceitáveis. A Tolterodina, que tem o nome químico de ácido (R)-2-[3-[bis(1-metiletil-amino)-1-fenilpropil]-4-metilfenol[R-(R*,R*)]-2,3-diidroxibutanodiônico, é um antagonista do receptor muscarínico e é o ingrediente ativo encontrado em medicamentos tais como Detrol® (como tartarato de tolterodina). Em uma outra forma de realização, o primeiro composto é o derivado de 5-hidroximetila de tolterodina.

O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a uma formulação de um composto que não cause irritação significativa a um organismo ao qual o mesmo é administrado e não anula a atividade biológica e as propriedades do composto. Os sais farmacêuticos podem ser obtidos pela reação de um composto da invenção com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e outros. Os sais farmacêuticos também podem ser obtidos pela reação de um composto da invenção com uma base para formar um sal tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou um de potássio, um sal de metal alcalino terroso, tal como um sal de cálcio ou um de magnésio, um sal de bases orgânicas Tais como dicicloexilamina, N-metil-D-glicamina, tris(hidroximetil)metilamina e sais destes com aminoácidos tais como arginina, lisina e outros.

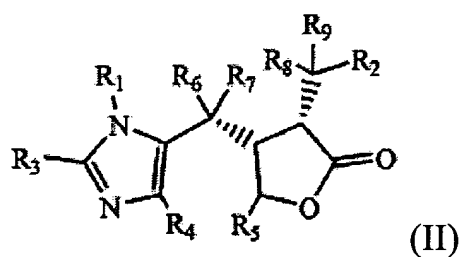
Por toda a presente divulgação, quando um composto particular é nomeado, é entendido que o nome se refere tanto à base livre quanto ao ácido livre, do composto e o seu sal farmaceuticamente aceitáveis. Assim, por exemplo, o escopo do termo “tolterodina” abrange tanto a base livre de tolterodina, isto é, o ácido (R)-2-[3-[bis(1-metiletil-amino)-1-

fenilpropil]-4-metilfenol [R-(R*,R*)]-2,3-diidroxibutano-diônico quanto seus vários sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo tartarato de tolterodina.

Uma “pró-droga” refere-se a um agente que é convertido no medicamento precursor *in vivo*. As pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o medicamento precursor. Estes, por exemplo, podem estar biodisponíveis pela administração oral ao passo que o precursor não está. A pró-droga também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao medicamento precursor ou pode demonstrar palatabilidade aumentada ou ser mais fácil de formular. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga seria um composto da presente invenção que é administrada como um éster (a “pró-droga”) para facilitar a transferência através de uma membrana celular onde a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade mas que depois é metabolicamente hidrolisado ao ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez dentro da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro exemplo de uma pró-droga seria um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido onde o peptídeo é metabolizado para fornecer a porção ativa.

Em algumas formas de realização, o segundo composto é um agonista colinérgico. Em certas formas de realização, o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimelina e amifostina (o último agente quimicamente conhecido como diidrogeno fosfato de 2-[(3-aminopropil)amino]etanotiol (éster)) ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável. Em outras formas de realização, o segundo composto é pilocarpina ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável. Em outras formas de realização, o segundo composto é cevimelina ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o segundo composto é um composto da Fórmula II



ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que

5 R_1 a R_9 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, nitro, amino, ciano, hidróxi, alcóxi, carboxilato e amida.

Em algumas formas de realização, R_1 e R_2 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R_1 e R_2 são cada um independentemente um alquila. Em outras formas de realização, R_1 e R_2 são
10 cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de metila, etila, propila, n-butila, isobutila e terc-butila. Em outras formas de realização, R_1 e R_2 são cada um independentemente metila.

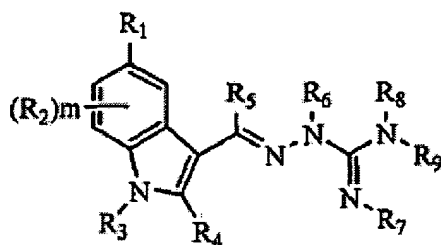
Em algumas formas de realização, R_3 a R_9 são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R_3 - R_9 são cada um
15 independentemente um hidrogênio.

Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de
20 um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima e o segundo composto alivia a constipação.

Em certas formas de realização, o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de um amolecedor de fezes, um laxante,
25 um tratamento com fibras e um agonista parcial do receptor de 5HT₄. Em

algumas formas de realização, o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de bisacodila, carboximetilcelulose, casantranol, cáscara sagrada, óleo de mamona, dantron, ácido desidrocólico, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, sulfato de magnésio, extrato de sopa de malte, metilcelulose, leite de magnésia, óleo mineral, mucilóide, policarbofila, polietileno glicol 3350, poloxâmero 188, psílium, psílium hidrofílico, sene, senosídeos e fosfato de sódio.

Em certas formas de realização, o segundo composto é um composto da Fórmula III



ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável, em que

R₁ a R₉ são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, nitro, amino, ciano, hidróxi, alcóxi, carboxilato e amida, e

m é selecionado de 1, 2 e 3.

Em algumas formas de realização, R₁ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R₁ é um hidróxi ou um alcóxi. Em outras formas de realização, R₁ é selecionado do grupo que consiste de hidróxi, metóxi, etóxi, propóxi, n-butóxi, isobutóxi e terc-butóxi. Em outras formas de realização, R₁ é metóxi.

Em algumas formas de realização, cada R₂ e R₃ a R₉ são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, cada R₂ e R₃ a R₉ são cada um independentemente um hidrogênio.

Em algumas formas de realização, R₉ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, hidróxi e alcóxi. Em certas formas de realização, R₉ é um alquila. Em outras formas de realização, R₉ é selecionado do grupo que consiste de metila, etila, propila, n-butila, isobutyla, terc-butyla, pentila, hexila, heptila e octila. Em outras formas de realização, R₉ é n-pentila.

Em certas formas de realização, o segundo composto é tegaserod ou um sal ou pró-droga do mesmo farmaceuticamente aceitável. Em algumas destas formas de realização, o sal farmaceuticamente aceitável de tegaserod é selecionado do grupo que consiste dos sais de nitrato, lactato, succinato, sulfato, mesilato, esilato e hidrogeno sulfato. Entretanto, outros sais de tegaserod também estão dentro do escopo da presente invenção.

Por toda a presente divulgação, quando um composto particular é mencionado pelo nome, por exemplo, oxibutinina, tolterodina, pilocarpina, cevimelina ou tegaserod, é entendido que o escopo da presente divulgação abrange os sais, ésteres, amidas ou pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis do composto nomeado. Também, se o composto nomeado compreende um centro quiral, o escopo da presente divulgação também inclui composições que compreende a mistura racêmica dos dois enanciômeros, assim como composições que compreendem cada enanciômero de modo individual substancialmente livre do outro enanciômero. Assim, por exemplo, é aqui considerada uma composição que compreende o enanciômero S substancialmente livre do enanciômero R ou uma composição que compreende o enanciômero R substancialmente livre do enanciômero S. Por “substancialmente livre” é intencionado que a composição compreenda menos do que 10 % ou menos do que 8 % ou menos do que 5 % ou menos do que 3 % ou menos do que 1 % do enanciômero menor. Se o composto nomeado compreende mais do que um centro quiral, o escopo da presente divulgação também inclui composições que compreendem uma mistura dos vários

diastereômeros, assim como composições que compreendem cada diastereômero substancialmente livre dos outros diastereômeros. Assim, por exemplo, a oxibutinina comercialmente disponível é uma mistura racêmica que compreende dois enantiômeros separados. A recitação de “oxibutinina”
5 por toda esta divulgação inclui composições que compreendem a mistura racêmica de oxibutinina, as composições que compreendem o enantiômero (+) substancialmente livre do enantiômero (-) e as composições que compreendem o enantiômero (-) substancialmente livre do enantiômero (+). Além disso, por exemplo, a pilocarpina comercialmente disponível, que é um
10 alcalóide que ocorre naturalmente, compreende dois estereocentros. O escopo da presente invenção inclui composições farmacêuticas que compreendem todos os quatro diastereômeros, as composições farmacêuticas que compreendem a mistura racêmica dos isômeros R,R e S,S, composições farmacêuticas que compreendem a mistura racêmica dos isômeros R,S e S,R,
15 as composições farmacêuticas que compreendem o enantiômero R,R substancialmente livre dos outros diastereômeros, composições farmacêuticas que compreendem o enantiômero S,S substancialmente livre dos outros diastereômeros, composições farmacêuticas que compreendem o enantiômero R,S substancialmente livre dos outros diastereômeros e composições
20 farmacêuticas que compreendem o enantiômero S,R substancialmente livre dos outros diastereômeros.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade
25 terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima, o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares, como descrito acima e o terceiro composto alivia a constipação, como

descrito acima.

Em certas formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende oxibutinina e pilocarpina. Em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende tolterodina e pilocarpina. Já em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende tróspium e pilocarpina. Em algumas formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende solifenacin e pilocarpina. Em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende darifenacin e pilocarpina. Já em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende fesoterodina e pilocarpina. Em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende oxibutinina e cevimelina. Em outras formas de realização, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende tolterodina e cevimelina.

Em certas formas de realização aqui divulgadas, um indivíduo é ministrado com uma composição farmacêutica que compreende uma combinação de dois ou mais compostos para tratar bexiga superativa. Em algumas destas formas de realização, cada composto é uma entidade química separada. Entretanto, em outras formas de realização, os dois compostos são unidos entre si por uma ligação química, tal como uma ligação covalente, de modo que os dois compostos diferentes formem partes separadas da mesma molécula. A ligação química é selecionada tal que depois da entrada no corpo, a ligação é quebrada, tal como pela ação enzimática, hidrólise ácida, hidrólise básica ou coisa parecida e os dois compostos separados são depois formados.

Em outras formas de realização, a ligação química é selecionada tal que não seja quebrada sob condições fisiológicas e seja

resistente ao ataque enzimático. Nestas formas de realização, as duas partes do composto permanecem intactas no corpo do paciente. Por “não quebrar” e “impenetrável” é intencionado que a meia-vida da reação química que leva à ruptura da ligação entre as duas partes da molécula é mais longa do que a
5 meia-vida farmacológica do composto ligado, isto é, o composto ligado é excretado ou metabolizado mais rápido do que quando a ligação entre as duas partes é quebrada.

Assim, em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito às vias sintéticas para novas moléculas em que a oxibutinina, tolterodina,
10 tróspium, solifenacin e darifenacin são ligados por um ligador flexível a uma porção de pilocarpina ou outros estimulantes da glândula salivar.

Os compostos úteis para as composições e métodos aqui descritos podem ser usados em várias formulações. Certas formulações afetam a taxa na qual o composto entra na corrente sangüínea do paciente.
15 Assim, algumas formulações são formulações de liberação imediata enquanto que outras formulações são de liberação retardada, as formulações de liberação prolongada ou liberação estendida.

Assim, em algumas formas de realização, o primeiro composto está em formulação imediata, enquanto que em outras formas de realização o
20 primeiro composto está em formulação de liberação retardada e já em outras formas de realização o primeiro composto está em formulação de liberação prolongada e em outras formas de realização o primeiro composto está em formulação de liberação estendida. Em algumas formas de realização, o segundo composto está em formulação de liberação imediata, enquanto que
25 em outras formas de realização o segundo composto está em formulação de liberação retardada e já em outras formas de realização o segundo composto está em formulação de liberação prolongada e em outras formas de realização o segundo composto está em formulação de liberação estendida. Em algumas formas de realização, o terceiro composto está em formulação de liberação

5 imediata, enquanto em outras formas de realização o terceiro composto está em formulação de liberação retardada e já em outras formas de realização o terceiro composto está em formulação de liberação prolongada e em outras formas de realização o terceiro composto está em formulação de liberação estendida.

10 As composições aqui descritas são particularmente úteis em aliviar os efeitos colaterais principais no tratamento da OAB, a saber boca seca e/ou constipação, melhorando a tolerabilidade e realçando a condescendência do paciente enquanto aumenta a qualidade de vida do paciente.

15 Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método de tratar um paciente que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares, como descrito acima.

20 Um paciente em necessidade dos métodos de tratamento aqui divulgados pode ser um paciente que sofre de bexiga superativa. O paciente também pode ser um que acha as terapias correntes para bexiga superativa desconfortáveis e/ou os efeitos colaterais da terapia, tais como a boca seca ou constipação, intoleráveis o bastante de modo a requererem a terapia auxiliar para aliviar os efeitos colaterais. O paciente também pode ser um que está considerando descontinuar a terapia para bexiga superativa devido aos efeitos
25 colaterais da terapia. Em algumas formas de realização, um paciente que é recentemente diagnosticado com bexiga superativa mas ainda não foi tratado conseqüentemente é um paciente em necessidade dos métodos de tratamento e composições aqui divulgados. Nestas formas de realização, o paciente começa a terapia usando os métodos e combinações aqui divulgadas de modo que o

paciente não experiência nenhum dos efeitos colaterais ou experiência os efeitos colaterais em um grau menor.

Em algumas formas de realização, o paciente pode estar sofrendo de bexiga superativa, incontinência de urgência, estresse e mista.

5 Em algumas formas de realização o primeiro composto e o segundo composto são administrados mais ou menos simultaneamente. Em outras formas de realização o primeiro composto é administrado antes do segundo composto. Já em outras formas de realização, o primeiro composto é administrado subsequente ao segundo composto.

10 Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método de tratar um paciente que compreende identificar um paciente que sofre de bexiga superativa e administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro
15 composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima e o segundo composto alivia a constipação, como descrito acima.

Em algumas formas de realização, o paciente pode estar sofrendo de bexiga superativa, incontinência de urgência, estresse e mista.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a
20 um método de tratar um paciente que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como
25 descrito acima, o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares, como descrito acima e o terceiro composto alivia a constipação, como descrito acima.

Em algumas formas de realização, o paciente pode estar sofrendo de bexiga superativa, incontinência de urgência, estresse e mista.

Em algumas formas de realização nos métodos acima, o primeiro composto e o segundo composto são administrados mais ou menos simultaneamente. Em outras formas de realização o primeiro composto é administrado antes do segundo composto. Já em outras formas de realização, 5 o primeiro composto é administrada subsequente ao segundo composto.

Em certas formas de realização nos métodos acima, o primeiro composto e o segundo composto são administrados individualmente. Em outras formas de realização, o primeiro composto e o segundo composto podem ser covalentemente ligados entre si tal que eles formem uma única 10 entidade química. A única entidade química é depois digerida e é metabolizada em duas entidades químicas fisiologicamente ativas separadas, uma das quais é o primeiro composto e a outra é o segundo composto. Ambas as entidades químicas uma vez metabolizadas exercem seu efeito terapêutico independente ou sinergisticamente. Em outras formas de realização a ligação 15 entre as duas partes do composto não é quebrada e cada parte da molécula unida exerce o seu efeito terapêutico independentemente, sem a necessidade da clivagem de ligador entre as duas partes.

Deve ser mencionado que tomar simplesmente pilocarpina HCl comercialmente disponível, por exemplo, tabletes de Salagen® ou 20 quaisquer outros estimulantes das glândulas salivares em conjunção com um medicamento para OAB não é eficaz para aliviar o efeito colateral de boca seca. Certos tratamentos eficazes igualam os perfis farmacocinéticos de cada um dos estimulantes da glândula salivar, tais como pilocarpina, cevimelina HCl e amifostina, com os perfis farmacocinéticos dos agentes de OAB, por 25 exemplo oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium e outros agentes aprovados ou em desenvolvimento.

Portanto, em certas formas de realização nos métodos acima, o primeiro e segundo compostos são administrados tal que a concentração plasmática de pico para o primeiro composto ocorre quase ao mesmo tempo

depois da administração como a concentração plasmática de pico para o segundo composto. Assim, os dois compostos podem ser administrados simultaneamente, mas ser formulados tal que a demora na sua liberação faça com que as duas concentrações plasmáticas de pico ocorram quase ao mesmo tempo. Em outras formas de realização, um composto é administrado em um intervalo de tempo depois do outro composto de modo a garantir que as concentrações plasmáticas de pico ocorram quase ao mesmo tempo.

Em outras formas de realização nos métodos acima, o primeiro e segundo compostos são administrados tal que o ponto de tempo no qual o fluxo de saliva mais baixo ocorre por causa da ação do primeiro composto quase corresponde ao ponto de tempo no qual o fluxo de saliva mais alto ocorre por causa da ação do segundo composto. Assim, os dois compostos podem ser administrados simultaneamente, mas ser formulados tal que a demora na sua liberação faz com que o ponto de tempo de fluxo de pico de saliva para o segundo composto ocorra quase ao mesmo tempo como o ponto de tempo do fluxo de saliva mais baixo para o primeiro composto. Em outras formas de realização, um composto é administrado em um intervalo de tempo depois do outro composto de modo a garantir que os ponto de tempos de pico e depressão do fluxo de saliva se igualem.

Em algumas formas de realização nos métodos acima, o primeiro e segundo compostos são administrados tal que a razão de suas concentrações plasmáticas, em um dado ponto a seguir da sua administração, é um valor pré determinado. Aqueles de habilidade comum na técnica reconhecem que a razão das concentrações plasmáticas não é necessariamente a mesma como a razão da quantidade de composto administrada. Os compostos são digeridos diferentemente no intestino, transpõem a parede do intestino diferentemente e têm uma taxa diferente de metabolismo na primeira passagem no fígado. Além disso, a taxa de depuração pelo rim é diferente para os vários compostos. Assim, por exemplo, mesmo se dois compostos são

administrados em quantidades molares equivalentes, suas concentrações plasmáticas em um ponto no tempo depois da administração pode ser significativamente diferente. Os métodos aqui divulgados levam em conta as farmacocinéticas da ingestão e metabolismo de medicamento, tal que a razão dos dois compostos no momento da administração seja ajustada de modo que os dois compostos teriam uma razão de concentração pré determinada no plasma.

Já em outras formas de realização nos métodos acima, o primeiro e segundo compostos são administrados tal que o ponto de tempo para o efeito terapêutico máximo do composto que estimula o fluxo de saliva se iguale com o ponto de tempo para o efeito colateral máximo do composto terapêutico da OAB. Assim, os dois compostos podem ser administrados simultaneamente, mas ser formulados tal que a demora na sua liberação faça com que o efeito terapêutico máximo do segundo composto ocorra quase que ao mesmo tempo como o efeito colateral máximo do primeiro composto. Em outras formas de realização, um composto é administrado em um intervalo de tempo depois do outro composto de modo a garantir que o efeito terapêutico máximo do segundo composto ocorra quase que ao mesmo tempo como o efeito colateral máximo do primeiro composto.

Em algumas formas de realização a forma de dosagem é designada como a liberação prolongada de um agente combinado com a liberação prolongada ou liberação imediata do segundo agente para garantir que as concentrações plasmáticas de pico ocorram quase ao mesmo tempo. Além disso, a dosagem pode ser planejada com base nos perfis farmacocinéticos onde a concentração plasmática de pico de um composto, por exemplo o agente estimulante de glândula salivar, por exemplo, pilocarpina, corresponde à quantidade máxima de secreção bucal causada pelo medicamento contra a OAB, por exemplo oxibutinina.

Assim, algumas das composições farmacêuticas consideradas

para o uso nos métodos aqui divulgados incluem, mas não são limitados a:

liberação imediata de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium ou fesoterodina, em combinação com pilocarpina e tegaserod;

5 liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de oxibutinina e liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de pilocarpina;

 liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de oxibutinina e liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de
10 pilocarpina e liberação prolongada de tegaserod;

liberação imediata de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium ou fesoterodina e formulação retardada (seja prolongada ou estendida) de pilocarpina e tegaserod;

 liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de
15 oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium ou fesoterodina e liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de pilocarpina e liberação prolongada de tegaserod;

 liberação retardada (seja prolongada ou estendida) de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium ou fesoterodina e
20 formulação retardada (seja prolongada ou estendida) de pilocarpina e formulação de liberação imediata de tegaserod.

Sem estar ligada por uma teoria particular, o tratamento melhorado aqui divulgado de OAB no tratamento da boca seca e constipação está fundamentado em um método mecânico que funciona ao nível do
25 receptor, isto é, o efeito adverso destes antagonistas muscarínicos M2/M3 é contra-atacado ou neutralizado com agentes colinérgicos que funcionam na direção oposta mas de acordo com a terapia pretendida.

Além de reduzir os efeitos colaterais adversos experimentados por aqueles que são tratados quanto a bexiga superativa, os métodos e

composições aqui divulgadas têm vantagens adicionais. Correntemente, a dose de medicamentos de tratamento, tais como oxibutinina, é limitada por causa dos efeitos colaterais. Alguns pacientes que sofrem de bexiga superativa não podem tolerar dosagens que forneçam a terapia adequada por causa dos efeitos colaterais adversos, por exemplo, boca seca. Estes pacientes continuam a sofrer de bexiga superativa embora eles tomem as suas medicações, unicamente porque a medicação não é administrada em uma dose eficaz. Diminuindo-se os efeitos colaterais usando os métodos e composições aqui divulgados, o paciente pode ser prescrito para tomar medicamentos de tratamento, tais como oxibutinina, em doses mais altas. Estas doses mais altas resultam em ter uma bexiga menos ativa e também resulta em um aumento na capacidade intrínseca da bexiga.

Assim, em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método de aumentar a capacidade intrínseca da bexiga, que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares, como descrito acima.

Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método de aumentar a capacidade intrínseca da bexiga, que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito acima e o segundo composto alivia a constipação, como descrito acima.

Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um método de aumentar a capacidade intrínseca da bexiga, que compreende

administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o primeiro
5 composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como descrito
acima, o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares,
como descrito acima e o terceiro composto alivia a constipação, como
descrito acima.

Em um outro aspecto, a invenção diz respeito a uma
10 composição farmacêutica que compreende uma combinação de:

um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como aqui
descrito e um composto que cause a estimulação das glândulas salivares,
como aqui descrito;

um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como aqui
15 descrito e um composto que alivie a constipação, como aqui descrito; ou

um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, como aqui
descrito, um composto que cause a estimulação das glândulas salivares, como
aqui descrito e um composto que alivie a constipação, como aqui descrito; e

um carreador, diluente ou excipiente fisiologicamente
20 aceitável ou uma combinação destes.

O termo “composição farmacêutica” refere-se a uma mistura
de um composto da invenção com outros componentes químicos, tais como
diluente, lubrificantes, agentes de volume, desintegrantes ou carreadores. A
composição farmacêutica facilita a administração do composto a um
25 organismo. As técnicas múltiplas de administrar um composto existem na
técnica incluindo, mas não limitado à administração oral, por injeção,
inalação, aerossol, parenteral e tópica. As composições farmacêuticas também
podem ser obtidas pela reação de compostos com ácidos inorgânicos ou
orgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido

nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e outros.

O termo “carreador” define um composto químico que facilita a incorporação de um composto em células ou tecidos. Por exemplo, o sulfóxido de dimetila (DMSO) é um carreador habitualmente utilizado visto que ele facilita a captação de muitos compostos orgânicos nas células ou tecidos de um organismo.

O termo “diluyente” define compostos químicos diluídos em água que dissolverão o composto de interesse assim como estabilizarão a forma biologicamente ativa do composto. Os sais dissolvidos em soluções tamponadas são utilizados como diluentes na técnica. Uma solução tamponada habitualmente usada é a solução salina tamponada com fosfato porque ela imita as condições salinas do sangue humano. Visto que os sais de tampão podem controlar o pH de uma solução em concentrações baixas, um diluyente tamponado raramente modifica a atividade biológica de um composto.

Em certas formas de realização, a mesma substância pode atuar como um carreador, diluyente ou excipiente ou ter qualquer um dos dois papéis ou ter todos os três papéis. Assim, um único aditivo para a composição farmacêutica pode ter funções múltiplas.

O termo “fisiologicamente aceitável” define um carreador ou diluyente que não anula a atividade biológica e as propriedades do composto.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um paciente humano por si ou em composições farmacêuticas onde elas são misturadas com outros ingredientes ativos, como na terapia de combinação ou carreadores ou excipiente(s) adequados. As técnicas para a formulação e administração dos compostos do presente pedido podem ser encontradas em “Remington's Pharmaceutics Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edição, 1990.

As vias adequadas de administração, por exemplo, podem incluir a administração oral, transdérmica, retal, transmucósica ou intestinal; liberação parenteral, incluindo injeções intramusculares, subcutâneas, intravenosas, intramedulares, assim como inalação, injeções intratecais, intraventriculares diretas, intraperitoneais, intranasais ou intraoculares.

Alternativamente, pode-se administrar o composto em uma maneira local ao invés de sistêmica, por exemplo, via injeção do composto diretamente na área renal ou cardíaca, freqüentemente em uma formulação de depósito ou de liberação prolongada, estendida ou retardada. Além disso, pode-se administrar a composição pelo método transdérmico.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira que é por si só conhecida, por exemplo, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou tabletagem convencionais.

As composições farmacêuticas para o uso de acordo com a presente invenção podem ser assim formuladas na maneira convencional usando um ou mais carreadores fisiologicamente aceitáveis que compreendem excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida e perfis farmacocinéticos desejados de cada componente da terapia de combinação. qualquer uma das técnicas bem conhecidas, carreadores e excipientes podem ser usados como adequado e como entendido na técnica; por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, acima.

Para injeção, os agentes da invenção podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como a solução de Hanks, solução de Ringer ou tampão de solução salina fisiológica. Para a administração transmucósica, penetrantes apropriados para

a barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são no geral conhecidos na técnica.

Para a administração oral, os compostos podem ser formulados facilmente combinando-se os compostos ativos com carreadores farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais carreadores possibilitam que os compostos da invenção sejam formulados como tabletes, 5 pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e outros, para a ingestão oral por um paciente a ser tratado. As preparações farmacêuticas para o uso oral podem ser obtidas misturando-se um ou mais excipientes sólidos com a combinação farmacêutica da invenção, 10 opcionalmente triturando a mistura resultante e processando a mistura de grânulos, depois adicionando auxiliares adequados, se desejado, para se obter tabletes ou núcleos de drágeas. Os excipientes adequados são, em particular, enchedores tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; as preparações de celulose tais como, por exemplo, milho amido, 15 amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetil-celulose sódica e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como a polivinil pirrolidona reticulada, ágar ou ácido 20 algínico ou um sal deste tal como alginato de sódio.

Os núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil 25 pirrolidona, carbopol gel, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solvente. corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou revestimentos de drágea para identificação ou para caracterizar combinações diferentes de doses de composto ativo.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente

incluem cápsulas de encaixe fabricadas de gelatina, assim como cápsulas moles, seladas fabricadas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe podem conter os ingrediente ativos em mistura com enchedores tais como lactose, aglutinantes tais como amidos e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou colocados em suspensão em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, os estabilizadores podem ser adicionados. Todas as formulações para a administração oral devem estar em dosagens adequadas para tal administração.

Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes ou pastilhas formuladas na maneira convencional.

Os compostos também podem ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção.

Muitos dos compostos usados nas combinações farmacêuticas da invenção podem ser fornecidos como sais com contraíons farmaceuticamente compatíveis. Os sais farmaceuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo mas não limitado ao clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico e outros. Os sais tendem a serem mais solúveis em solventes aquosos ou outros protônicos do que o são as formas de ácido ou base livres correspondentes.

As composições farmacêuticas adequadas para o uso na presente invenção incluem composições onde os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para se obter o seu propósito intencionado. Mais especificamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz significa uma quantidade de composto eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar sintomas da doença ou prolongar a sobrevivência do paciente a ser tratado.

Tipicamente, a faixa de dose da composição administrada ao paciente pode ser de cerca de 0,5 a 1000 mg/kg do peso corporal do paciente. A dosagem pode ser uma única ou uma série de duas ou mais dadas no curso de um ou mais dias, como é necessário pelo paciente. Observe que para quase todos os compostos específicos mencionados na presente divulgação, as dosagens humanas para o tratamento de pelo menos alguma condição foram estabelecidas. Por exemplo, para oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina a dosagem preferida está entre 0,1 mg a 50 mg e a dosagem mais preferida está entre 1 mg a 30 mg. Outras faixas de dose incluem entre 10 a 50 mg, entre 20 a 50 mg, entre 30 a 50 mg, entre 40 a 50 mg, entre 20 a 40 mg, entre 10 a 20 mg, entre 10 a 30 mg, entre 20 a 30 mg e entre 30 a 40 mg. A dose também pode ser a 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ou 50 mg. Para a pilocarpina, a dosagem preferida está entre 0,1 mg a 50 mg e a dosagem mais preferida está entre 1 mg a 30 mg. Outras faixas de dose incluem entre 10 a 50 mg, entre 20 a 50 mg, entre 30 a 50 mg, entre 40 a 50 mg, entre 20 a 40 mg e entre 30 a 40 mg. A dose também pode ser a 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ou 50 mg. Para tegaserod, a dosagem preferida está entre 0,05 mg a 50 mg e a dosagem mais preferida está entre 0,5 mg a 2 mg. Outras faixas de dose incluem entre 10 a 50 mg, entre 20 a 50 mg, entre 30 a 50 mg, entre 40 a 50 mg, entre 20 a 40 mg, entre 30 a 40 mg, entre 0,5 a 1 mg e entre 1 a 2 mg. A dose também pode estar a 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg e 2 mg.

Embora a dosagem exata possa ser determinada em uma base de medicamento para medicamento, na maioria dos casos, algumas generalizações com respeito à dosagem podem ser feitas. O regime de dosagem diária para um paciente humano adulto pode ser, por exemplo, uma dose oral dentre 0,001 mg e 1000 mg de cada ingrediente, preferivelmente entre 0,01 mg e 500 mg, por exemplo de 1 a 200 mg ou cada ingrediente das composições farmacêuticas da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste calculados como a base livre ou ácido

livre, a composição sendo administrada de 1 a 4 vezes por dia ou por semana. Alternativamente as composições da invenção podem ser administradas pela liberação contínua tal como prolongada, retardada ou estendida, preferivelmente em uma dose de cada ingrediente até 500 mg por dia. Assim, a dosagem diária total pela administração oral de cada ingrediente tipicamente estará na faixa de 0,1 mg a 2000 mg. Adequadamente, os compostos serão administrados por um período de terapia contínua, por exemplo por um dia, uma semana ou mais ou por meses ou anos.

Nos casos de administração local ou captação seletiva, a concentração local eficaz do medicamento pode não estar relacionada com a concentração plasmática.

A quantidade de composição administrada, naturalmente, será dependente do paciente que é tratado, do peso do paciente, da gravidade da aflição, da maneira de administração e do julgamento do médico prescrevente.

Será entendido por aqueles de habilidade na técnica que numerosas e várias modificações podem ser feitas sem divergir do espírito da presente invenção. Portanto, deve ser claramente entendido que as formas da presente invenção são apenas ilustrativas e não são intencionadas a limitar o escopo da presente invenção.

Exemplos

Os exemplos abaixo não são limitantes e são meramente representativos de vários aspectos da invenção.

Exemplo 1: Combinação de um Medicamento contra a OAB e um Estimulante da Glândula Salivar para o Tratamento de Indivíduo com Bexiga

Superativa

Um indivíduo com bexiga superativa é identificado. O indivíduo é administrado com 5 mg de oxibutinina duas a quatro vezes ao dia além de 5 mg de pilocarpina duas a três vezes ao dia. Se o indivíduo continua a reclamar de boca seca, a dose de pilocarpina é aumentada para 10 mg duas a

três vezes ao dia. A dose pode ser aumentada até 20 mg ou 50 mg, se necessário. Cada dose de oxibutinina pode ser aumentada para 10, 15, 20 ou 30 mg.

Exemplo 2: Combinação de um Medicamento contra a OAB e um Tegaserod para o tratamento de Indivíduo com Bexiga Superativa

Um indivíduo com bexiga superativa é identificado. O indivíduo é ministrado com 5 mg de oxibutinina duas a quatro vezes ao dia além de 2 mg de tegaserod duas vezes ao dia. Se o indivíduo continua a reclamar de constipação, a dose de tegaserod é aumentada para 6 mg duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada até 12 mg, 20 mg ou 50 mg, se necessário. A dose de oxibutinina pode ser aumentada para 10, 15, 20 ou 30 mg.

Exemplo 3: Sinopse do Protocolo do Estudo Clínico

Um estudo é conduzido para avaliar o efeito da oxibutinina e pilocarpina, sozinhas ou em combinação versus placebo sobre a produção salivar em voluntários saudáveis. Os objetivos do estudo são determinar o fluxo salivar e o grau de boca seca depois da administração oral de oxibutinina e pilocarpina, sozinhas ou em combinação, vs. placebo e determinar o efeito da oxibutinina e pilocarpina, sozinhas e em combinação, sobre o volume/vazio de urina e sinais vitais.

Em cada período de tratamento, a seguir de um jejum durante a noite, os pacientes entram na clínica e depois medições de referência são feitas, estes são randomizados para uma de quatro medicações

- Oxibutinina (5 mg) seguida 30 minutos mais tarde pelo placebo
- Pilocarpina (5 mg) seguida 30 minutos mais tarde pelo placebo
- Placebo seguido 30 minutos mais tarde por placebo
- Oxibutinina (5 mg) seguida 30 minutos pela pilocarpina (5

mg)

As seguintes medições são feitas exatamente antes e em intervalos freqüentes por até 6 horas após a dose:

5 minutos

- O fluxo salivar é determinado mastigando-se Parafilm por 2

- A boca seca é determinada por VAS

- O volume/vazio de urina e a freqüência em 6 horas após a dose são medidos

10 pré dose e em 0,5, 1, 2, 3, 4 e 6 horas após a dose

- As amostras de sangue são tiradas para farmacocinéticas na

A ingestão de alimento e água é padronizado no período de 6 horas

15 O estudo é um duplo cego, randomizado, controlado com placebo, com 4 seqüências (4 doses em 4 semanas) com os medicamentos sendo administrados oralmente como uma dose única. Existe uma interrupção de uma semana entre os dias de estudo. A população de estudo é escolhida como segue:

20

- Voluntários saudáveis
- 12 pacientes
- >18 anos do sexo masculino ou mulheres não grávidas
- Peso 18 a 28 BMI
- Nenhuma alergia conhecida aos agentes antimuscarínico
- Nenhuma história anterior de glaucoma, retenção urinária, arritmias cardíacas

25 • Nenhuma medicação de OTC, nutracêuticos ou vitaminas dentro de 10 dias de estudo

- engajamento e por todo o estudo

As avaliações (exceto quanto a produção de urina) são realizadas em: 0,5 hora e dentro de 10 minutos da pré-dose, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5,

3, 3,5, 4, 4,5, 5 e 6 horas após a dose. Os seguintes são avaliados:

- 1) Fluxo salivar estimulado
- 2) Boca seca (VAS)
- 3) volume/vazio de urina em 6 horas após a dose
- 4) Farmacocinéticas de oxibutinina e pilocarpina

As precauções de segurança padrão, tais como exame físico, história médica, *con-meds*, ECG, hematologia, química clínica, urinálise realizada na triagem e no término do estudo, triagem de medicamento/álcool na urina na pré-dose para cada período, sinais vitais (HR e BP) na: pré-dose e em intervalos de 30 min por 6 horas e uma consciência de eventos adversos por todo e entre o período de estudo, são tomados.

Exemplo 4: Estudo detalhado para uma Combinação de Oxibutinina e Pilocarpina

Neste estudo, o efeito de oxibutinina, pilocarpina, a combinação dos dois e placebo foi medido em seis estudos separados, embora idênticos, em um único indivíduo.

Efeito da Oxibutinina -- Um paciente humano saudável foi ministrado com uma dose de 5 mg de oxibutinina HCl e a quantidade de salivagem foi medida com o tempo em um período de 8 horas. Como mostrado na Figura 1 (◆, diamante), a quantidade de fluxo de saliva coletada em períodos de 2 minutos diminuiu depois da dosagem de oxibutinina e o fluxo de saliva permaneceu baixo depois de 3 horas. A quantidade de fluxo de saliva começou a crescer depois de 3 horas e continuou crescendo atingindo o nível de pré dose depois de 8 horas após a dosagem. Os dados gerados neste estudo são compatíveis com os dados da literatura.

Efeito da Pilocarpina -- Em um estudo humano separado o efeito da pilocarpina HCl foi avaliado em um paciente humano saudável para garantir que a pilocarpina de fato aumenta o fluxo da glândula salivar. Isto foi demonstrado como mostrado na Figura 1 (■, quadrado). A quantidade de

saliva coletada em períodos de 2 minutos aumentou acentuadamente depois da dosagem e o fluxo de saliva começou a diminuir depois do pico observado em meia hora. A diminuição no fluxo de saliva continuou até que atingisse cerca do fluxo de saliva normal e o nível da pré dosagem depois de cerca de 5 horas.

Efeito do Placebo -- Na terceira fase do estudo humano, o efeito do placebo foi avaliado. Visto que este não foi um teste cego, o fluxo salivar foi medido não tomando-se nenhuma medicação ou um placebo verdadeiro mas o mesmo protocolo foi seguido como nos outros estudos. Como mostrado na Figura 1 (□, triângulo), a variação no fluxo salivar com o tempo é mínimo e o fluxo salivar médio é de cerca de 2 g/2 min, compatível com a literatura publicada.

Efeito da Combinação de Oxibutinina e Pilocarpina -- Em um estudo humano separado, a combinação de oxibutinina e pilocarpina foi administrada a um paciente humano saudável. A paciente 5 mg de oxibutinina seguidos por 5 mg de pilocarpina depois de 30 min de dosagem foram administrados. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 1 (●, círculo).

Como mostrado na Figura 1, a diminuição no fluxo salivar causada pela oxibutinina foi compensada bem pelo aumento no fluxo salivar induzido pela pilocarpina. Como um resultado, a quantidade de fluxo salivar permaneceu em cerca do mesmo como o nível de pré dose. A Figura 1 mostra ainda que a quantidade de fluxo salivar medida para o estudo de combinação foi similar àquela do estudo com placebo. Portanto, a administração de 5 mg de pilocarpina meia hora depois da administração de 5 mg de oxibutinina completamente neutralizou o efeito colateral adverso da oxibutinina.

As porcentagens de desvio de fluxo de saliva a partir da referência a seguir da administração de pilocarpina, oxibutinina, combinação de pilocarpina e oxibutinina (com pilocarpina administrada 30 min depois da

oxibutinina) e placebo foram plotadas contra o tempo e são mostradas na Figura 2. O desvio percentual para o estudo de combinação, onde a pilocarpina foi administrada 30 min depois da oxibutinina, (●, círculo) é mínimo e não significativamente diferente da referência ou do placebo (□, triângulo) sugerindo que o método de combinação elimina o efeito colateral principal da terapia contra a OAB.

Efeito da Regulagem do Tempo da Administração de Pilocarpina com Respeito à Administração de Oxibutinina -- Em dois estudos humanos adicionais, o efeito do controle do tempo de administração de pilocarpina foi medido. Em um estudo, a combinação de oxibutinina e pilocarpina foi administrada a um paciente humano saudável. Ao paciente 5 mg de oxibutinina e 5 mg de pilocarpina foram administrados simultaneamente. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 3 (■, quadrado). No último estudo, a combinação de oxibutinina e pilocarpina foi administrada a um paciente humano saudável. Ao paciente 5 mg de oxibutinina seguidos por 5 mg de pilocarpina depois de 60 min de dosagem foram administrados. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 3 (◆, diamante).

A Figura 3 mostra o efeito do retardo de tempo para a administração de pilocarpina. Todos os estudos são comparados com o placebo (□, triângulo). Quando a oxibutinina e pilocarpina são administradas ao mesmo tempo (■, quadrado), existe um aumento grande inicial no fluxo de saliva, que atinge um máximo a cerca de $t = 30$ min a menos do que cerca de $t = 60$ min, mas depois cai para os níveis normais (placebo) em cerca de $t = 1$ hora e permanece neste nível. Quando a pilocarpina é administrada 60 minutos depois da oxibutinina (◆, diamante), existe uma queda abrupta no fluxo de saliva que dura até cerca de $t = 1$ hora, depois do que existe um grande aumento no fluxo de saliva, com um máximo ocorrendo em cerca de $t = 3$ horas. O fluxo de saliva retorna para normal (placebo) em cerca de $t = 5$

horas. Entretanto, quando pilocarpina é administrada 30 minutos depois da oxibutinina (●, círculo), existe uma pequena queda no fluxo de saliva com um mínimo em cerca de $t = 30$ min, mas o mesmo retorna para normal (placebo) dentro de uma hora.

5 Efeito da Razão de Dose Entre Oxibutinina e Pilocarpina --

Neste experimento os resultados de duas razões de dose separadas entre oxibutinina e pilocarpina foram comparadas com os resultados de placebo e administração de oxibutinina sozinhos. Em um experimento, 5 mg de oxibutinina foram administrados a um indivíduo saudável e o fluxo de saliva
10 foi medido por 8 horas. Os resultados são mostrados na Figura 4 (◆, diamante). Usando um protocolo similar, 5 mg de oxibutinina foram administrados a um indivíduo saudável em $t = 0$, seguido por 5 mg de pilocarpina em $t = 30$ min. Os resultados são mostrados na Figura 4 (●, círculo). Similarmente, 10 mg de oxibutinina foram administrados a um
15 indivíduo saudável em $t = 0$, seguidos por 5 mg de pilocarpina em $t = 30$ min. Os resultados são mostrados na Figura 4 (-, traço). Finalmente, os resultados foram comparados com a administração de placebo (Figura 4 (□, triângulo)).

Os resultados mostrados na Figura 4 sugerem que aumentar a oxibutinina de 5 para 10 mg levou à diminuição na salivação. O aumento na
20 razão de 1:1 para 2:1 perturba o equilíbrio entre a salivação diminuída pela oxibutinina e a salivação aumentada pela pilocarpina, respectivamente. É mencionado que o fluxo de saliva para a razão 2:1 de oxibutinina:pilocarpina é similar àquele dos 5 mg de oxibutinina sozinha, sugerindo que a quantidade de 5 mg de pilocarpina neste experimento não é suficiente para compensar a
25 diminuição no fluxo de saliva causada pelo aumento na quantidade de oxibutinina de 5 para 10 mg. Portanto, uma razão de dose eficaz para a combinação de oxibutinina e pilocarpina é quando 5 mg de cada um são administrados a um paciente.

Concentração Plasmática de Oxibutinina — Em um estudo

separado, a concentração plasmática de oxibutinina foi medida em dois grupos de pacientes: um grupo recebeu 5 mg de oxibutinina sozinha e um outro grupo recebeu 5 mg de oxibutinina seguida por 5 mg de pilocarpina depois de 30 min. As concentrações plasmáticas foram medidas antes da administração de oxibutinina e em 1, 2, 3, 4 e 6 horas depois da sua administração. Os resultados são mostrados nas Tabelas 1 e 2, abaixo. A Tabela 1 mostra os níveis plasmáticos de oxibutinina depois da administração de 5 mg de oxibutinina sozinha em um teste clínico cruzado de quatro vias controlado por placebo, cego em 12 pacientes do sexo masculino. A Tabela 2 apresenta os níveis plasmáticos de oxibutinina depois da administração de 5 mg de oxibutinina seguida pela administração de 5 mg de pilocarpina 30 min depois da administração de oxibutinina em um teste clínico cruzado de quatro vias controlado por placebo, cego em 12 pacientes do sexo masculino.

Tabela 1

número do paciente	Nível plasmático de oxibutinina (ng/ml)					
	Tempo (hora) depois da administração de oxibutinina					
	0	1	2	3	4	6
1	0,000	0,980	1,760	1,620	0,869	0,786
2	0,000	5,380	2,910	2,410	1,490	1,150
3	0,000	9,840	3,870	2,320	1,840	1,150
4	0,120	3,250	1,990	1,270	1,070	0,783
5	0,020	16,000	9,260	3,920	4,690	1,900
6	0,000	2,600	1,400	1,230	1,140	1,330
7	0,000	15,420	6,110	2,700	2,390	0,650
8	0,000	7,600	2,890	1,530	0,010	0,000
9	0,000	3,910	2,580	0,440	0,210	0,190
10	0,000	7,230	3,120	1,330	0,880	0,190
11	0,000	4,900	1,820	0,970	0,340	0,560
12	0,000	3,200	1,520	0,790	0,230	0,000
média	0,012	6,693	3,269	1,711	1,263	0,724
desvio padrão	0,034597	4,861029	2,289476	0,969634	1,291618	0,585548

Tabela 2

número do paciente	Nível plasmático de oxibutinina (ng/ml)					
	Tempo (hora) depois da administração de oxibutinina					
	0	1	2	3	4	6
1	0,000	1,830	1,380	0,980	0,977	0,740
2	0,000	5,260	2,490	1,220	1,820	1,100
3	0,000	1,720	2,120	6,920	5,150	3,100
4	0,020	3,080	2,790	2,230	1,460	0,150

5	0,000	14,600	6,580	2,550	5,010	1,580
6	0,000	2,750	1,690	1,280	1,020	0,000
7	0,000	20,800	11,100	5,310	3,060	2,110
8	0,000	1,180	0,470	0,230	0,270	0,000
9	0,000	8,580	2,920	1,410	0,940	0,550
10	0,000	9,200	3,650	1,870	1,110	0,340
11	0,000	7,490	1,710	1,340	0,600	0,680
12	0,000	3,480	1,520	0,930	0,560	0,260
média	0,001538	6,228462	3,109231	2,251538	1,998231	1,277692
desvio padrão	0	5,967714	2,92391	1,961773	1,67978	0,948956

Como pode ser observado das tabelas, em ambos os grupos, a concentração plasmática de oxibutinina atinge um máximo em cerca de uma hora, seguida por um declínio gradual. Além disso, a concentração plasmática de oxibutinina segue a mesma curva para ambos os grupos. Portanto, a adição de 5 mg de pilocarpina não afeta de nenhuma maneira a concentração plasmática de oxibutinina. Duas conclusões seguem desta observação. Primeiro, a pilocarpina não afeta a absorção de oxibutinina no intestino, nem afeta o metabolismo de primeira passagem da pilocarpina no fígado. Segundo, a pilocarpina não afeta a capacidade de ligação da oxibutinina, visto que a concentração de oxibutinina livre no plasma permanece a mesma entre os dois grupos. Além disso, a presença de pilocarpina na combinação não interfere com as farmacocinéticas da oxibutinina. Assim, a atividade antimuscarínica da oxibutinina responsável pelo efeito terapêutico da oxibutinina sobre a OAB permanece sem afetação.

15 Exemplo 5: Estudo Detalhado para uma combinação de Oxibutinina e Cevimelina

Neste estudo, o efeito da oxibutinina, cevimelina, a combinação das duas e placebo foi medido em estudos separados em um único indivíduo.

20 Efeito da Oxibutinina -- Um paciente humano saudável foi ministrado com uma dose de 5 mg de oxibutinina HCl e a quantidade de salivagem foi medida com o tempo em um período de 8 horas. Como mostrado na Figura 5 (•, círculo), a quantidade de fluxo de saliva coletada em períodos

de 2 minutos diminuiu depois da dosagem e o fluxo de saliva permaneceu baixo depois de 3 horas. A quantidade de fluxo de saliva começou a aumentar depois de 3 horas e continuou aumentando atingindo o nível de pré dose depois de 8 horas após a dosagem. Os dados gerados neste estudo é compatível com os dados da literatura.

Efeito de Cevimelina -- Em um estudo humano separado o efeito de administrar 30 mg de cevimelina foi avaliado em um paciente humano saudável para garantir que a cevimelina de fato aumentasse o fluxo da glândula salivar. Isto foi demonstrado como mostrado na Figura 5 (◆, diamante). A quantidade de saliva coletada em períodos de 2 minutos aumentou acentuadamente depois da dosagem e o fluxo de saliva começou a diminuir depois do pico observado próximo das duas horas. A diminuição no fluxo de saliva continuou até que atingisse cerca do fluxo de saliva normal e o nível de pré dosagem depois de cerca de 6 horas.

Efeito do Placebo -- Na terceira fase do estudo humano, o efeito do placebo foi avaliado. visto que este não foi um teste cego, o fluxo salivar foi medido não se tomando nenhuma medicação ou um placebo verdadeiro mas o mesmo protocolo foi seguido como nos outros estudos. Como mostrado na Figura 5 (□, triângulo), a variação no fluxo salivar com o tempo é mínimo e o fluxo salivar médio é de cerca de 2,5 g/2 min, compatível com a literatura publicada.

Efeito da Combinação de Oxibutinina e Cevimelina -- Em um estudo humano separado, a combinação de oxibutinina e cevimelina foi administrada a um paciente humano saudável. Ao paciente 5 mg de oxibutinina seguida simultaneamente por 30 mg de cevimelina, sem nenhuma demora de tempo, foram administrados. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 5 (■, quadrado), onde a combinação é aludida como THVD-102.

Os resultados dos experimentos acima também são mostrados

na Tabela 3, abaixo, que mostra os dados para a avaliação da combinação de oxibutinina e cevimelina sobre o fluxo salivar estimulado. A Figura 5 é uma ilustração gráfica dos dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

agente	cevimelina	Cev + Oxi	oxibutinina	Placebo
oxibutinina, mg	0	5	5	0
cevimelina, mg	30	30	0	0
tempo (hora)	quantidade de saliva coletada em 2 minutos		quantidade de saliva coletada em 2 minutos	
-0,17	2,4808	2,862	2,2208	1,7143
0	2,6273	2,9442	2,4536	1,4786
0,5	2,7791	2,3742	1,8558	1,959
1	4,1213	2,4091	1,2308	2,0143
1,5	4,6029	3,0437	1,2326	1,9861
2	3,7314	2,2793	1,3548	2,0671
2,5	3,7641	2,4445	n/d*	n/d
3	3,5888	2,0601	1,1829	1,6538
3,5	3,9316	2,5827	n/d	n/d
4	3,5914	2,4358	1,5868	1,9866
5	2,6099	2,312	2,1475	1,8417
6	2,205	2,4915	2,0096	2,3332
8	1,7973	2,4158	2,3028	2,0182

5 *: Não determinado

Como mostrado na Figura 5, a diminuição no fluxo salivar causada pela oxibutinina foi compensada bem pelo aumento no fluxo salivar induzido pela cevimelina. Como um resultado, a quantidade de fluxo salivar permaneceu em cerca do mesmo como o nível de pré dose. A Figura 5 mostra
10 ainda que a quantidade de fluxo salivar medida para o estudo de combinação foi similar àquele do estudo de placebo. Portanto, a administração de 30 mg de cevimelina simultaneamente com a administração de 5 mg de oxibutinina completamente neutralizou o efeito colateral adverso da oxibutinina.

15 Exemplo 6: Estudo Detalhado para uma Combinação de Tolterodina e Pilocarpina

Neste estudo, o efeito da tolterodina, pilocarpina, a combinação das duas e placebo foi medido em estudos separado, embora idênticos, em um único indivíduo.

Efeito da Tolterodina -- Um paciente humano saudável foi

ministrado com uma dose de 2 mg de tartarato de tolterodina e a quantidade de salivacão foi medida com o tempo em um período de 8 horas. Como mostrado nas Figuras 6 e 7 (♦, diamante), a quantidade de fluxo de saliva coletada em períodos de 2 minutos diminuiu depois da dosagem e o fluxo de saliva permaneceu baixo depois de 3 horas. A quantidade de fluxo de saliva começou a aumentar depois de cerca de 4 horas e continuou a aumentar, mas não atingiu completamente o nível de pré dose mesmo depois de 8 horas após a dosagem.

Efeito da Pilocarpina – O efeito da administração de pilocarpina foi individualmente estudado e os dados são mostrados acima.

Efeito do Placebo -- Em uma outra fase do estudo humano, o efeito do placebo foi avaliado. Visto que este não foi um teste cego, o fluxo salivar foi medido não tomando-se nenhuma medicação ou um placebo verdadeiro mas o mesmo protocolo foi seguido como nos outros estudos. Como mostrado nas Figuras 6 e 7 (●, círculo fechado), a variação no fluxo salivar com o tempo é mínimo e o fluxo salivar médio é de cerca de 2,5 g/2 min, compatível com a literatura publicada.

Efeito da Razão de Dose Entre Tolterodina e Pilocarpina -- Neste experimento os resultados de duas razões de dose separadas entre tolterodina e pilocarpina foram comparadas com os resultados do placebo e a administração de tolterodina sozinhos. Em um experimento, 2 mg de tolterodina foi administrada a um indivíduo saudável e o fluxo de saliva foi medido por 8 horas. Os resultados são mostrados na Figura 6 (♦, diamante). Usando um protocolo similar, 2 mg de tolterodina foram administrados a um indivíduo saudável em $t = 0$, seguido por 5 mg de pilocarpina em $t = 30$ min. Os resultados são mostrados na Figura 6 (▣, triângulo fechado). Similarmente, 2 mg de tolterodina foram administrados a um indivíduo saudável em $t = 0$, seguidos por 10 mg de pilocarpina em $t = 30$ min. Os resultados são mostrados na Figura 6 (●, círculo aberto). Finalmente, os resultados foram

comparados com a administração de placebo (Figura 6 (●, círculo fechado)). Os resultados mostrados na Figura 6 sugerem que aumentar a pilocarpina de 5 para 10 mg leva ao aumento na salivação. A diminuição na razão de 2:5 para 2:10 (tolterodina:pilocarpina) restaura o equilíbrio entre a salivação diminuída pela tolterodina e a salivação aumentada pela pilocarpina, respectivamente. É mencionado que o fluxo de saliva para a razão de 2:5 de tolterodina:pilocarpina é similar àquele dos 2 mg de tolterodina sozinhos, sugerindo que a quantidade de 5 mg de pilocarpina neste experimento não é suficiente para compensar a diminuição no fluxo de saliva causada pelos 2 mg de tolterodina. Portanto, uma razão de dose eficaz para a combinação de oxibutinina e pilocarpina é quando 2 mg de tolterodina são combinados com 10 mg de pilocarpina.

Efeito da Combinação de Tolterodina e Pilocarpina -- Em um estudo humano separado, a combinação de tolterodina e pilocarpina foi administrada a um paciente humano saudável. Ao paciente 2 mg de tolterodina seguidos por 10 mg de pilocarpina foram administrados com várias demoras na administração de pilocarpina. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 7.

Em um estudo, 10 mg de pilocarpina foram administrados ao paciente 15 minutos depois da administração de 2 mg de tolterodina. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 7 (Δ, triângulo aberto). Em um outro estudo, 10 mg de pilocarpina foram administrados ao paciente 22 minutos depois da administração de 2 mg de tolterodina. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 7 (□, quadrado aberto). No último estudo, 10 mg de pilocarpina foram administrados ao paciente 30 minutos depois da administração de 2 mg de tolterodina. O fluxo de saliva foi medido como antes. Os resultados são mostrados na Figura 7 (○, círculo aberto).

Como mostrado na Figura 7, a diminuição no fluxo salivar

causada pela tolterodina foi bem compensada pelo aumento no fluxo salivar induzido pela pilocarpina. Como um resultado, a quantidade de fluxo salivar permaneceu cerca do mesmo como o nível de pré dose, quando pilocarpina foi administrada 22 minutos depois da administração de tolterodina. A Figura 7 mostra ainda que a quantidade de fluxo salivar medida para o estudo de combinação, com uma demora de 22 min para a pilocarpina, foi similar àquela do estudo com placebo. Portanto, a administração de 10 mg de pilocarpina em 22 minutos depois da administração de 2 mg de tolterodina completamente neutralizou o efeito colateral adverso da oxibutinina.

10 Considerando que as altas doses não são toleradas por causa da severidade da boca seca, o método divulgado permite a administração de doses mais altas de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina e outros compostos aprovados ou em desenvolvimento, levando assim a um tratamento mais tolerável, eficaz e econômico.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um segundo composto, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitáveis.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro composto é oxibutinina, uma base livre do mesmo ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitável.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro composto é tolterodina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitável.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimelina e amifostina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o segundo composto é pilocarpina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitável.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o segundo composto é cevimelina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacêuticamente aceitável.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto, em que o dito primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o dito segundo composto alivia a constipação.

5 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o dito primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

10 10. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito segundo composto é selecionado do grupo que consiste de um amolecedor de fezes, um laxante, um tratamento com fibra e um agonista parcial do receptor de 5HT4.

15 11. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o dito segundo composto é selecionado do grupo que consiste de tegaserod, bisacodila, carboximetilcelulose, casantranol, cáscara sagrada, óleo de mamona, dantron, ácido desidrocólico, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, sulfato de magnésio, extrato de
20 sopa de malte, metilcelulose, leite de magnésia, óleo mineral, mucilóide, policarbofila, polietileno glicol 3350, poloxâmero 188, psílium, psílium hidrofílico, sene, senosídeos e fosfato de sódio, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

25 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terceiro composto, em que o dito primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, o dito segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares e o dito

terceiro composto alivia a constipação.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

14. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o dito segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimefina e amifostina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

15. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dito terceiro composto é selecionado do grupo que consiste de tegaserod, bisacodila, carboximetilcelulose, casantranol, cáscara sagrada, óleo de mamona, dantron, ácido desidrocólico, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, sulfato de magnésio, extrato de sopa de malte, metilcelulose, leite de magnésia, óleo mineral, mucilóide, poliacarboxila, polietileno glicol 3350, poloxâmero 188, psílio, psílio hidrofílico, sene, senosídeos e fosfato de sódio, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

16. Uso de um primeiro e de um segundo composto, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar um paciente em necessidade deste, em que o primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente

aceitável.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o primeiro composto é oxibutinina, uma base livre do mesmo ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

5 19. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o primeiro composto é tolterodina, uma base livre do mesmo ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

10 20. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimeлина e amifostina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

21. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o segundo composto é pilocarpina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

15 22. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o segundo composto é cevimeлина, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

20 23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro composto, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um segundo composto e um carreador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável,

25 em que o primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis, e

em que o segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimeлина e amifostina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23,

caracterizada pelo fato de que o primeiro composto é oxibutinina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

25. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o primeiro composto é tolterodina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

26. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o segundo composto é pilocarpina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

10 27. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o segundo composto é cevimelina, uma base livre deste ou um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitável.

28. Uso de um primeiro e de um segundo composto, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar um paciente em necessidade deste, em que o dito primeiro composto é
15 um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico e o dito segundo composto alivia a constipação.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma
20 base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

30. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito segundo composto é selecionado do grupo que consiste de tegaserod, bisacodila, carboximetilcelulose, casantranol, cáscara sagrada, óleo
25 de mamona, dantron, ácido desidrocólico, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, sulfato de magnésio, extrato de sopa de malte, metilcelulose, leite de magnésia, óleo mineral, mucilóide, policarbofila, polietileno glicol 3350, poloxâmero 188, psílium, psílium hidrofílico, sene, senosídeos e fosfato de

sódio, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

31. Uso de um primeiro, de um segundo e de um terceiro composto, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para tratar um paciente em necessidade deste, em que o dito primeiro composto é um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, o dito segundo composto causa a estimulação das glândulas salivares e o dito terceiro composto alivia a constipação.

32. Uso de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o dito primeiro composto é selecionado do grupo que consiste de oxibutinina, tolterodina, solifenacin, darifenacin, tróspium, fesoterodina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

33. Uso de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o dito segundo composto é selecionado do grupo que consiste de pilocarpina, cevimelina e amifostina, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

34. Uso de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o dito terceiro composto é selecionado do grupo que consiste de tegaserod, bisacodila, carboximetilcelulose, casantranol, cáscara sagrada, óleo de mamona, dantron, ácido desidrocólico, docusato cálcico, docusato sódico, glicerina, lactulose, citrato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, sulfato de magnésio, extrato de sopa de malte, metilcelulose, leite de magnésia, óleo mineral, mucilóide, policarbofila, polietileno glicol 3350, poloxâmero 188, psílium, psílium hidrofílico, sene, senosídeos e fosfato de sódio, uma base livre do mesmo e um sal ou pró-droga do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

**Produção de Saliva a Seguir da Administração de Dose Única de
Oxibutinina, Pilocarpina, Combinação e Placebo
(1162-MP-022)**

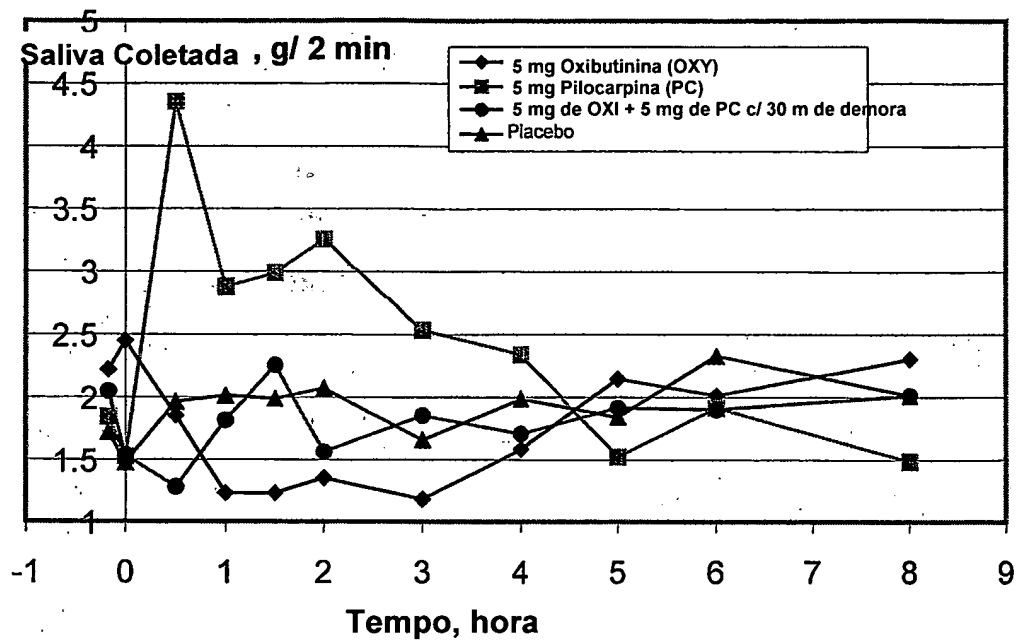
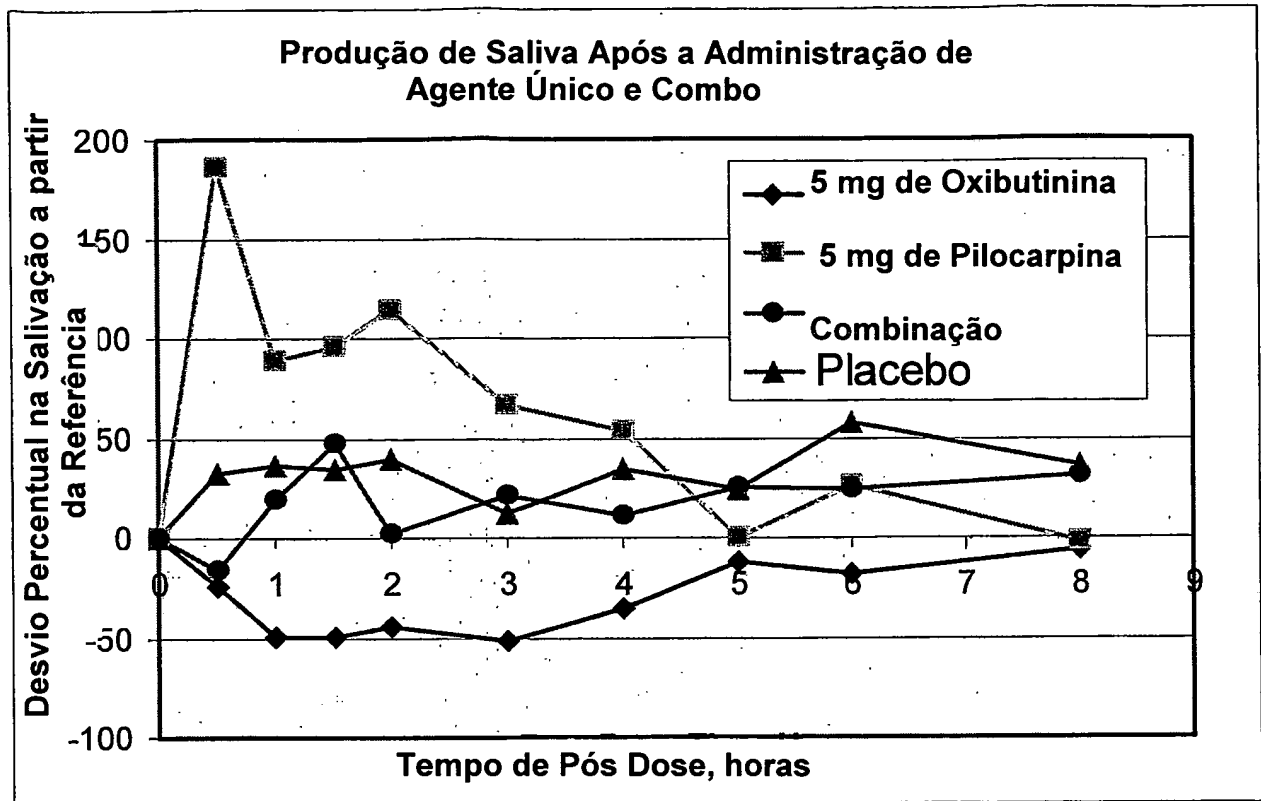


Figura 1

**Figura 2**

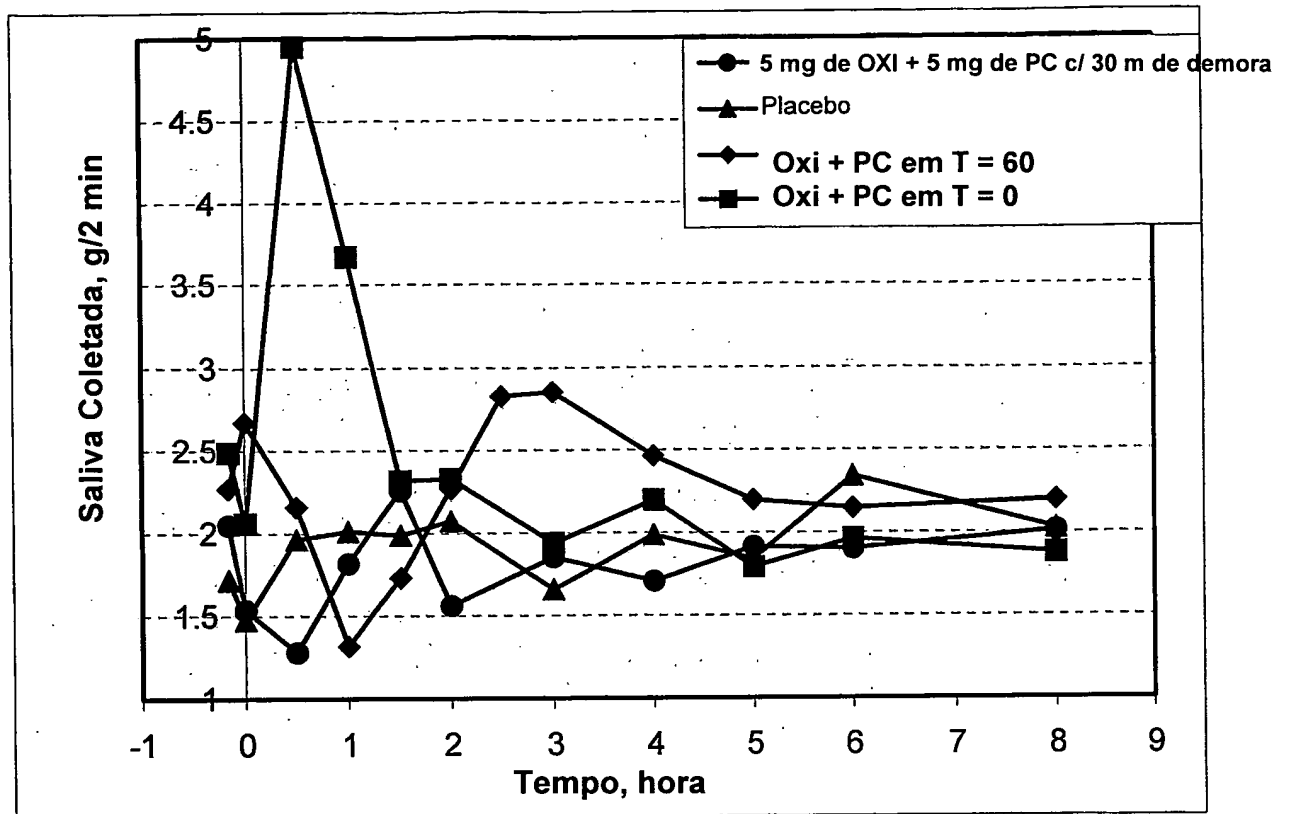


Figura 3

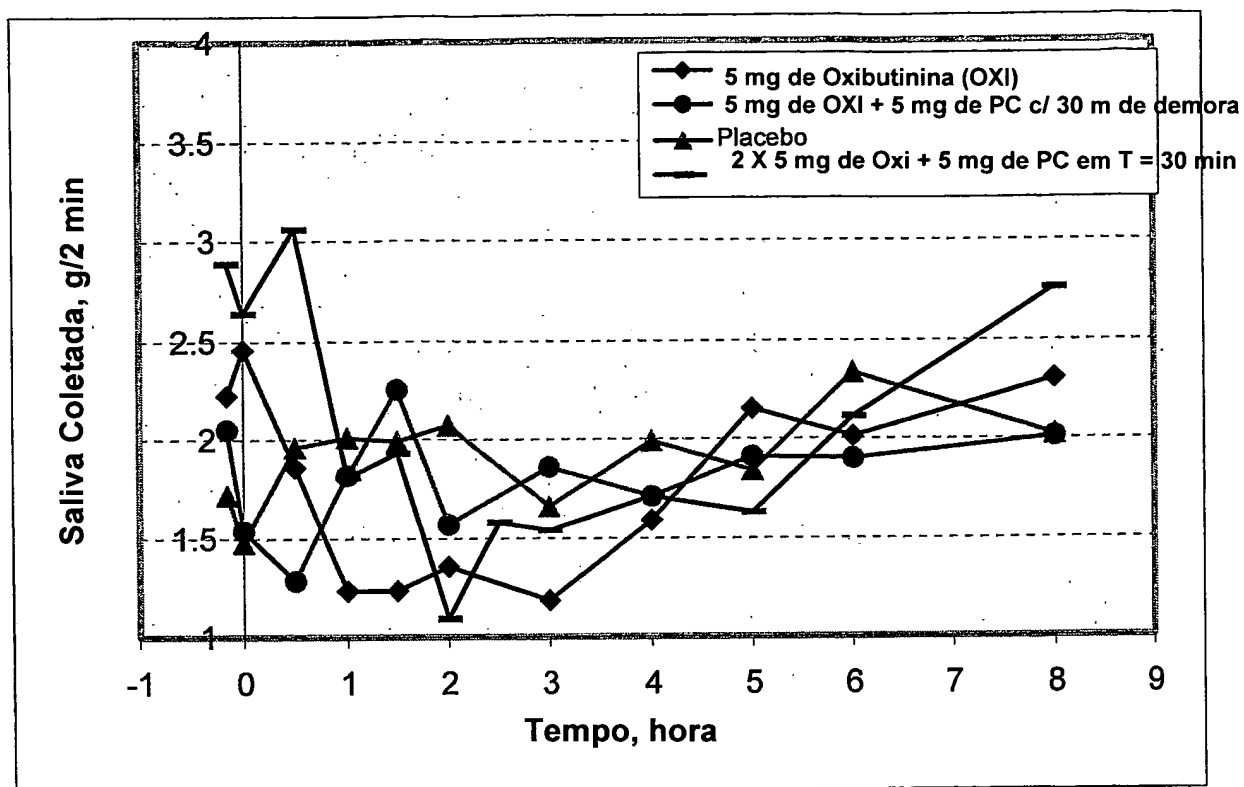


Figura 4

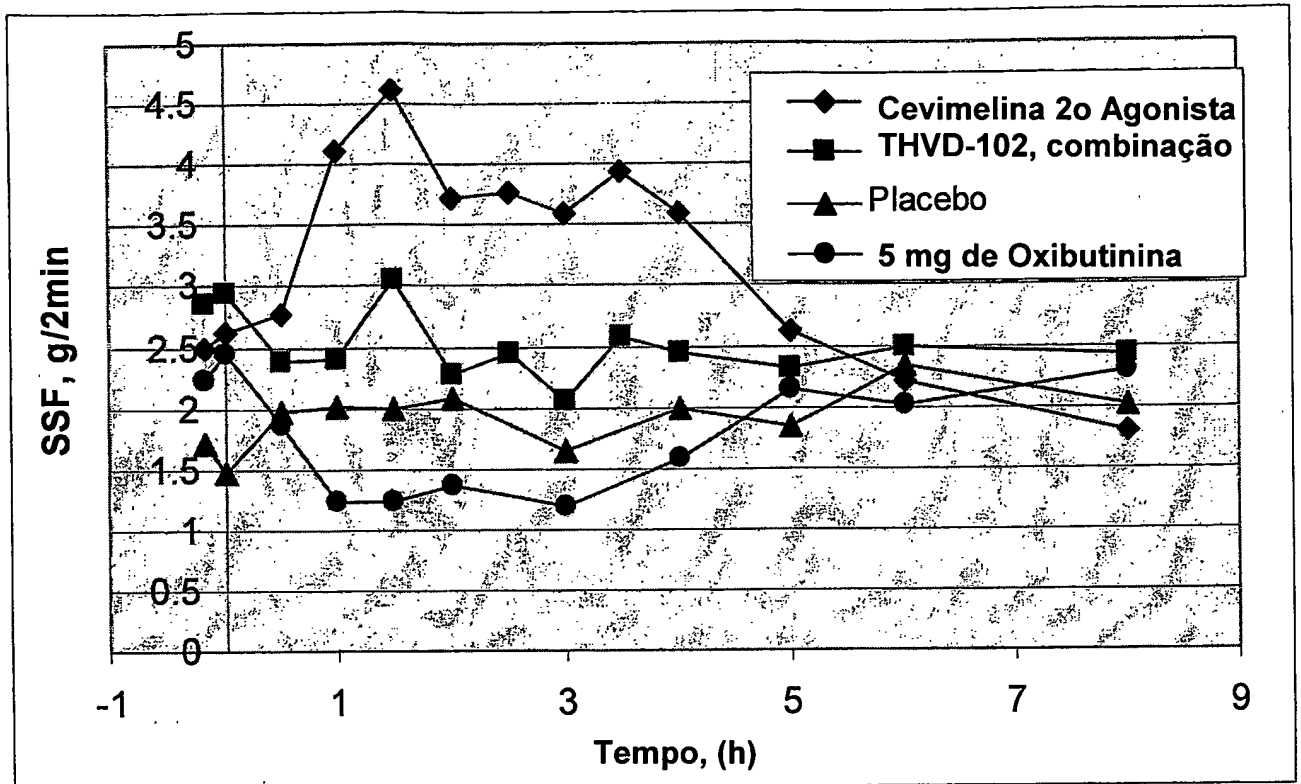


Figura 5

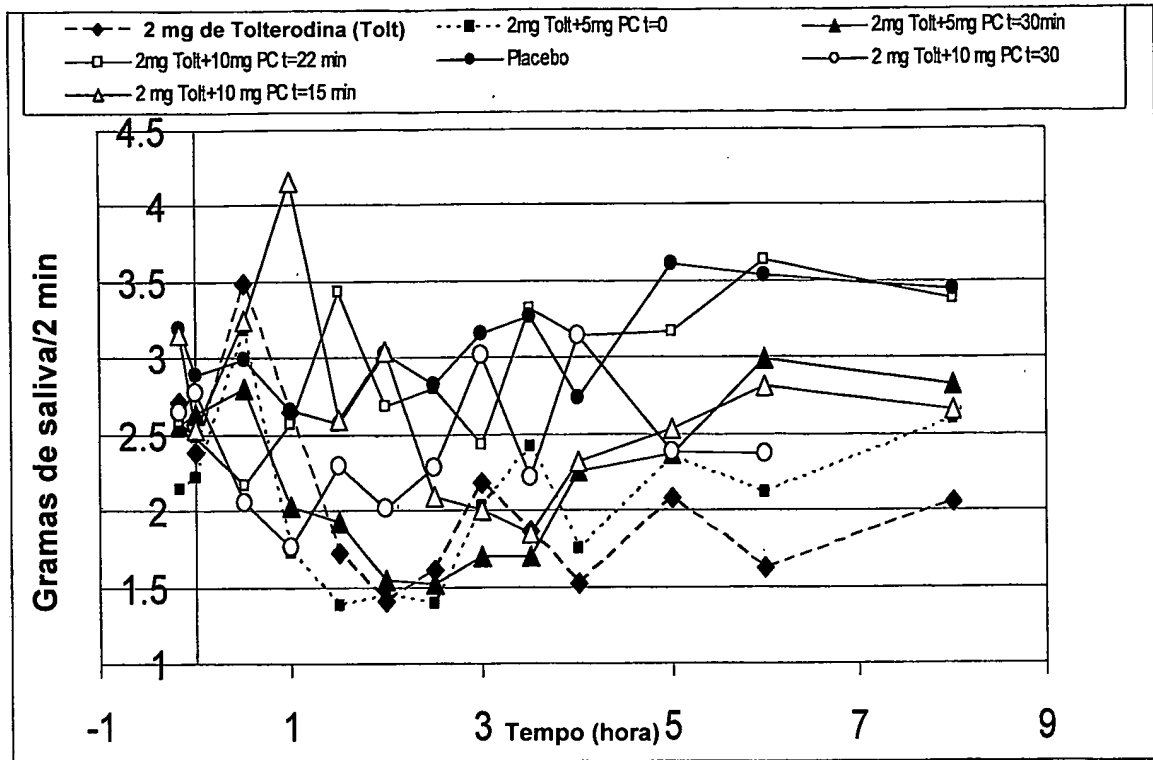
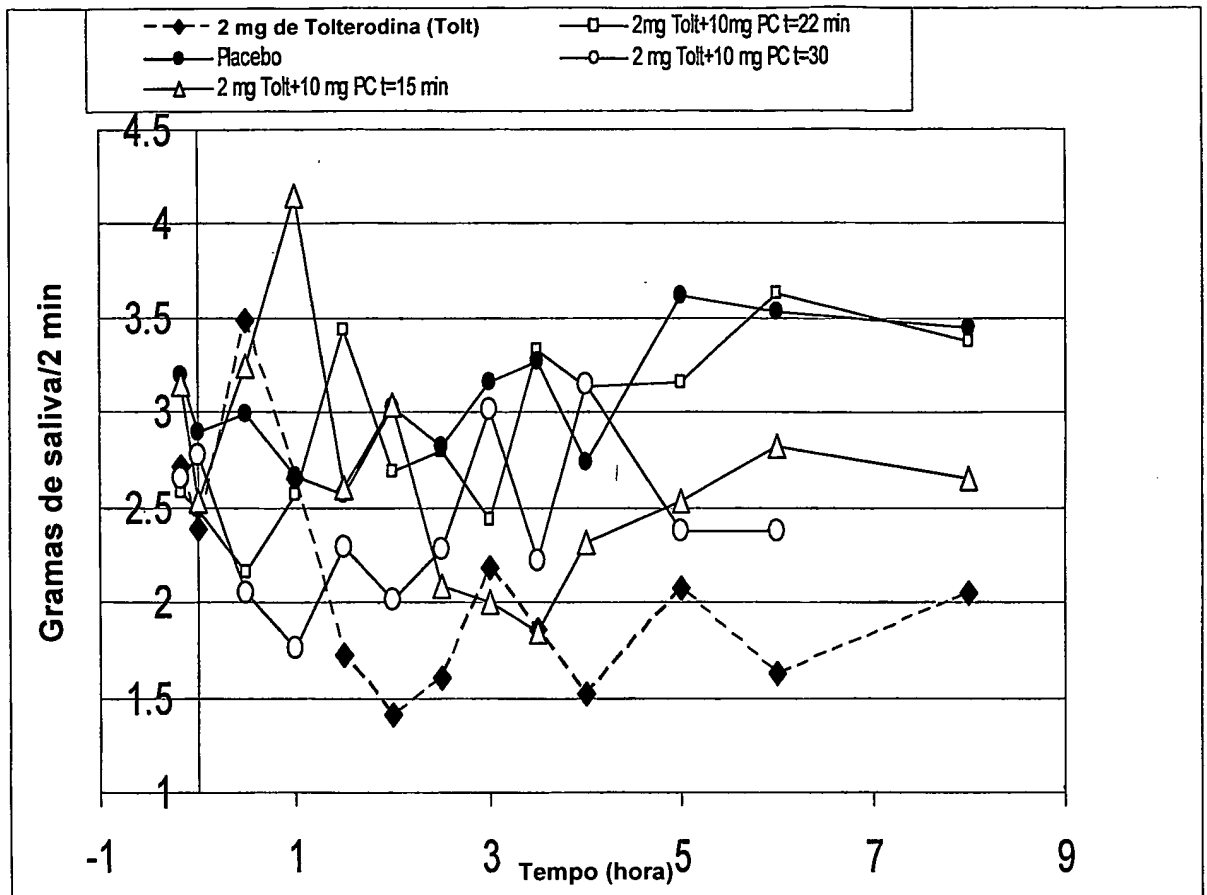


Figura 6

**Figura 7**

RESUMO**“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE COMPOSTOS”**

São aqui divulgadas composições farmacêuticas que compreende várias combinações de um agente antimuscarínico ou um anticolinérgico, um composto que cause a estimulação das glândulas salivares e um composto que alivie a constipação. Também são divulgados métodos de tratar um paciente que sofre de bexiga superativa que compreendem administrar ao paciente a composição farmacêutica acima.