

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **017171**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2012.10.30**(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 13/10* (2006.01)(21) Номер заявки  
**200900868**(22) Дата подачи заявки  
**2007.12.21**(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИГАНДОВ  $\alpha_2\delta$  И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)**(31) **60/871,719**

(72) Изобретатель:

(32) **2006.12.22****Леонарди Амедео, Гварнери Лучано,  
Ангелико Патриция (IT)**(33) **US**(43) **2009.12.30**

(74) Представитель:

(86) **PCT/EP2007/011313****Виноградов С.Г., Дунай Д.М., Венско  
А.Н. (BY)**(87) **WO 2008/077599 2008.07.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

(56) **US-B1-6451857  
WO-A-9912537  
WO-A-2006090275  
WO-A-2004037190****РЕКОРДАТИ АЙЕРЛЕНД ЛИМИТЕД  
(IE)**

(57) Настоящее изобретение относится к использованию лигандов  $\alpha_2\delta$ -субъединицы кальциевых каналов и нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинированном лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей и нестероидные противовоспалительные препараты. Объектом настоящего изобретения является применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-(1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений, для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Другим объектом изобретения является применение нестероидного противовоспалительного препарата для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-(1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений. Предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ). Также предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является цефекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком. Еще одним объектом изобретения является применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата для одновременного или последующего введения при лечении недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей. Другим объектом изобретения является применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей в сочетании с предварительным, одновременным или

**017171**  
**B1**

**017171**  
**B1**

последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Еще одним объектом изобретения является применение нестероидного противовоспалительного препарата для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов.

017171 B1

017171 B1

---

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к использованию лигандов  $\alpha_2\delta$ -субъединицы кальциевых каналов и нестероидных противовоспалительных препаратов в комбинированном лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей.

### Предпосылки создания изобретения

Заболевания нижних мочевыводящих путей охватывают целый ряд синдромов, негативно влияющих на нормальное мочеиспускание. Развитие заболеваний нижних мочевыводящих путей может быть обусловлено сочетанием патологических и(или) возрастных изменений мочеполовой системы либо иной этиологией, например нарушениями неврологического характера. Качество жизни людей, страдающих от заболеваний нижних мочевыводящих путей, является низким и характеризуется такими факторами, как чувство неловкости, самовосприятие на низком уровне и общее снижение эмоционального благосостояния, социальной функции и ухудшение общего состояния здоровья. Более того, заболевания нижних мочевыводящих путей также могут быть связаны с другими физическими недомоганиями, включающими целлюлит, пролежневые язвы, инфекции мочевыводящих путей, падения с переломами, потеря сна, социальная самоизоляция, депрессия и половая дисфункция. Для лиц старшего возраста, страдающих от заболеваний нижних мочевыводящих путей, требуется более тщательный уход со стороны людей, предоставляющих медицинские услуги, как родственников, так и врачей-специалистов, что может явиться основным фактором при принятии решения относительно их помещения в лечебные учреждения.

По оценкам Национального института здравоохранения США (НИЗ) около 35 млн американцев страдают от заболеваний нижних мочевыводящих путей. Заболевание нижних мочевыводящих путей в большей степени распространены среди женщин, чем мужчин (2:1) в возрасте до 80 лет, а после указанного возраста мужчины и женщины подвержены этим заболеваниям в равной степени. С возрастом частота заболеваний нижних мочевыводящих путей увеличивается. К 65 годам от 15 до 30% от общего количества населения и приблизительно 50% от числа лиц, которым оказывается долгосрочная медицинская помощь, страдают от заболеваний нижних мочевыводящих путей.

Для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей использовались препараты различного механизма действия. Указанные препараты включают препараты, непосредственно оказывающее действие на нижние мочевыводящие пути, например антимиускаринные препараты и  $\alpha_1$  антагонисты, а также препараты, оказывающие действие через центральную нервную систему, например серотонин и(или) ингибиторы поглощения. Тем не менее, в соответствии с информацией НИЗ США, несмотря на то, что был достигнут определенный прогресс в диагностировании, наблюдении и лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, указанные заболевания нередко остаются трудноизлечимыми. Таким образом, до сих пор существует необходимость в более совершенных препаратах, лекарственных формах и методах лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей.

### Краткое описание изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение млекопитающему сочетания соединений, одним из которых, по меньшей мере, является  $\alpha_2\delta$  лиганд ( $A_2d$ )-субъединицы кальциевых каналов, и вторым из которых, по меньшей мере, является нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), обеспечивает неожиданное и сильное торможение рефлекса мочеиспускания, намного превосходящее торможение рефлекса, достигнутое при лечении  $A_2d$  лигандом или только одним НПВП. Таким образом, сочетания  $A_2d$  лиганда и НПВП являются полезными для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей и их симптомов.

Объектом настоящего изобретения является применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений, для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП).

Другим объектом изобретения является применение нестероидного противовоспалительного препарата для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-

5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений. Предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ). Также предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарата является цецекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

Еще одним объектом изобретения является применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений, и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата для одновременного или последующего введения при лечении недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей. Предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы. Также предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является цецекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

Другим объектом изобретения является применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений, для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП).

Еще одним объектом изобретения является применение нестероидного противовоспалительного препарата для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, который выбран из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений. Предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы. Также предпочтительно нестероидный противовоспалительный препарат является цецекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

В юрисдикциях, в которых допустимо патентное притязание на способы лечения млекопитающих, включая человека, настоящее изобретение также предусматривает создание способа лечения недержания мочи у человека, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, при этом способ включает введение человеку первого количества, как минимум, одного  $A_2d$  лиганда и второго количества, как минимум, одного НПВП, в котором первое и второе количество вместе включают терапевтически эффективное количество активного сочетания препаратов для лечения симптома недержания мочи.

Настоящее изобретение в целом применимо к заболеваниям нижних мочевыводящих путей, но, в частности, к гиперактивному мочевому пузырю, интерстициальному циститу, простатиту, простадии и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Недержание мочи может быть вызвано или связано с такими заболеваниями и может представлять такие заболевания, как неотложное недержание мочи, недержание мочи при напряжении, смешанное недержание мочи или недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря.

Преимущество комбинированной терапии заключается в том, что стандартное лекарственное количество каждого из активных веществ (в данном случае  $A_2d$  лиганд и НПВП) может быть менее количества, необходимого для ионотерапии. Побочные действия активных веществ можно избежать путем использования таких более низких доз без потери терапевтического эффекта. Это применимо к различным

примерам осуществления настоящего изобретения, как упоминалось выше. Безусловно, между A<sub>2d</sub> лигандом и НПВП может существовать синергетический эффект при использовании в лечении недержания мочи у человека, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей.

В некоторых примерах осуществления изобретение предусматривает создание набора лекарственных средств, включающего один или несколько фармацевтических составов, содержащих A<sub>2d</sub> лиганд и НПВП, один или несколько контейнеров, заключающих в себе один или несколько фармацевтических составов во время хранения и до введения, и инструкции для их приема таким образом, чтобы обеспечить эффективное лечение недержания мочи у лица, нуждающегося в таком лечении.

#### **Подробное описание изобретения**

Комбинированная терапия с использованием A<sub>2d</sub> лиганда и НПВП может быть применена в качестве первичной терапии для лечения лиц, страдающих от заболевания нижних мочевыводящих путей, как будет изложено ниже, или в качестве последующей, вторичной терапии. Таким образом, заболевания нижних мочевыводящих путей нередко поддаются лечению определенными классами или подклассами терапевтических средств. Более того, первоначально пациенты могут поддаваться лечению терапевтическим средством, но со временем наступает привыкание к терапевтическому средству. Кроме того, у пациентов могут проявляться нежелательные побочные эффекты при введении терапевтических средств в концентрациях, необходимых для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей. Побочные эффекты, являющиеся неселективными ингибиторами ЦОГ, включают желудочное изъязвление и непереносимость, торможение функции тромбоцитов и гиперчувствительность. Как неселективные, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут изменять почечную функцию. Габапентин лиганда A<sub>2d</sub> может вызывать побочные эффекты, такие как сонливость, головокружение, расстройство координации движений и утомляемость. Указанные побочные эффекты можно устранить путем введения меньших доз двух или более терапевтических средств для достижения терапевтического эффекта. Синергетический (т.е. супер-аддитивный) эффект, наблюдаемый в отношении комбинированной терапии с применением A<sub>2d</sub> лиганда и НПВП, позволяет обеспечить эффективное лечение заболеваний нижних мочевыводящих путей, при котором одна или даже все из меньших доз не являются достаточными для достижения терапевтического эффекта в том случае, когда соответствующее терапевтическое средство используют при проведении монотерапии.

Номенклатура симптомов и патологий нижних мочевыводящих путей, используемая в настоящем описании, приведена в Abrams et al., *Neurol и Urodyn.* 21: 167-178 (2002) и Andersson et al., *Pharmacol. Rev.* 56:581-631 (2004).

Дисфункции мочеиспускания могут быть приблизительно классифицированы как расстройство накопления мочи в мочевом пузыре и опорожнение мочевого пузыря. Симптомы накопления мочи проявляются на этапе накопления мочи в мочевом пузыре и включают повышенную частоту мочеиспускания в дневное время, ноктурию (мочеиспускание один раз или более за ночь), императивный позыв к мочеиспусканию (внезапное непреодолимое желание мочеиспускания, которое трудно сдержать) и недержание мочи (любое непроизвольное истечение мочи). Недержание мочи может быть дополнительно охарактеризовано в соответствии с симптомами. Недержание мочи при напряжении является непроизвольным истечением мочи при усилии или физическом напряжении либо при чихании или кашле. Императивное недержание мочи является непроизвольным истечением мочи, сопровождаемое позывом или непосредственно предшествующее позыву. Смешанное недержание мочи является непроизвольным истечением мочи, связанным с императивным позывом, а также с физическим напряжением, усилением, чиханием или кашлем. Недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря является непроизвольным истечением мочи, имеющим место после переполнения емкости мочевого пузыря, т.е. при невозможности его опорожнения. Энурез также относится к непроизвольной потере мочи. Ночной энурез также представляет собой потерю мочи, происходящую во время сна.

Симптомы мочеиспускания включают медленную струю мочи, разделение или распыление струи мочи, прерывистую струю мочи (прерывистость, т.е. приостановление и возобновление потока мочи во время мочеиспускания), задержку мочи (затруднение при начале мочеиспускания, приводящее к задержке наступления мочеиспускания после того, как человек готов помочиться), натуживание и терминальное мочеиспускание по каплям (длительная окончательная часть мочеиспускания, когда поток мочи замедлился до струйки или капель).

Заболевания нижних мочевыводящих путей дополнительно могут быть категоризованы по группам симптомов (т.е. синдром) или по этиологии. Лица, страдающие от синдрома гиперактивности мочевого пузыря, например, обычно страдают от симптомов императивного позыва к мочеиспусканию, неотложного недержания мочи, повышенной частоты мочеиспускания в дневное время или ноктурии. Гиперактивность мочевого пузыря обычно возникает в результате гиперактивности мышц детрузора, которая называется нестабильность мышц детрузора. Нестабильность мышц детрузора может возникнуть в результате расстройств не неврологического характера, таких как камни мочевого пузыря, заболевание мышц, инфекция мочевыводящих путей либо побочные эффекты лекарственных средств, либо нестабильность может носить идиопатический характер.

Нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (либо нейрогенный мочевой пузырь) является типом

гиперактивного мочевого пузыря, возникающим в результате гиперактивности детрузорной мышцы, называемой гиперрефлексией детрузора, являющейся вторичной по отношению к известным неврологическим нарушениям. Пациенты с такими неврологическими расстройствами, как инсульт, болезнь Паркинсона, диабет, рассеянный склероз, периферическая нейропатия или повреждение позвоночника, нередко страдают от нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря.

Цистит (включая интерстициальный цистит) является заболеванием нижних мочевыводящих путей известной этиологии, которое в основном поражает женщин молодого и среднего возраста, хотя этому заболеванию могут быть подвержены мужчины и дети. Симптомы интерстициального цистита могут включать симптомы мочеиспускания, повышенную частоту мочеиспускания в дневное время, императивный позыв к мочеиспусканию, ноктурию или надлобковую либо тазовую боль, относящуюся к мочеиспусканию и исчезающую при мочеиспускании. Многие пациенты, страдающие от интерстициального цистита, также испытывают головные боли, а также сталкиваются с проблемами желудочно-кишечного и кожного характера. В ряде случаев интерстициальный цистит также может быть связан с язвами мочевого пузыря или рубцами на мочевом пузыре.

Простатит и простатодиния являются заболеваниями нижних мочевыводящих путей, которые, предположительно, поражают приблизительно 2-9% взрослого мужского населения. Простатит является воспалением простаты и включает бактериальный простатит (острый и хронический) и небактериальный простатит. Острый и хронический бактериальный простатит характеризуется воспалением простаты и бактериальной инфекцией предстательной железы и обычно связан с болью, повышенной частотой мочеиспускания в дневное время и(или) императивным позывом к мочеиспусканию. Хронический бактериальный простатит отличается от острого бактериального простатита рецидивирующим характером заболевания. Хронический небактериальный простатит характеризуется воспалением простаты неизвестной этиологии, сопровождаемый наличием чрезмерного количества клеток воспаления в секретах предстательной железы, не связанный с бактериальной инфекцией предстательной железы и обычно сопровождаемый такими симптомами как боль, повышенная частота мочеиспускания в дневное время и(или) императивный позыв к мочеиспусканию. Простатодиния представляет собой заболевание, схожее по своим симптомам с простатитом, за исключением отсутствия воспаления простаты, бактериальной инфекции простаты и повышенного уровня клеток воспаления в секретах предстательной железы. Простатодиния может быть связана с симптомами боли, повышенной частотой мочеиспускания в дневное время и(или) императивным позывом к мочеиспусканию.

Доброкачественная гиперплазия простаты является незлокачественным увеличением простаты и наиболее часто встречается у мужчин старше 40 лет. Доброкачественная гиперплазия простаты предположительно обусловлена чрезмерным ростом клеток как glandулярных, так и стромальных элементов простаты. Симптомы доброкачественной гиперплазии простаты могут включать повышенную частоту мочеиспускания, императивный позыв к мочеиспусканию, неотложное недержание мочи, ноктурию и симптомы мочеиспускания, включающие медленную струю мочи, разделение или распыление струи мочи, прерывистую струю мочи, задержку мочи, натуживание и терминальное мочеиспускание по каплям.

В соответствии с конкретными особенностями настоящего изобретения предусматривается использование эффективного количества сочетания соединений, одним из которых, по меньшей мере, является лиганд  $A_2d$  и вторым, по меньшей мере, является нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей у пациентов, нуждающихся в таком лечении. Лечение заболеваний нижних мочевыводящих путей включает лечение симптомов накопления мочи в мочевом пузыре и симптомов опорожнения мочевого пузыря. Лечение заболеваний нижних мочевыводящих путей также включает лечение повышенной частоты мочеиспускания в дневное время, ноктурию, императивный позыв к мочеиспусканию, недержание мочи, включая неотложное недержание мочи, недержание мочи при напряжении, смешанное недержание мочи или недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря, энурез, включая ночной энурез, медленную струю мочи, разделение или распыление струи мочи, прерывистую струю мочи, задержку мочи, натуживание и терминальное мочеиспускание по каплям.

Лечение заболеваний нижних мочевыводящих путей дополнительно включает лечение любого из вышеуказанных состояний, симптомов и(или) синдромов, вызванных или связанных с циститом, включая интерстициальный цистит, простатит, доброкачественную гиперплазию простаты, неврологические расстройства, уменьшение резервуарной способности мочевого пузыря (т.е. снижение способности накопления мочи в мочевом пузыре).

В соответствии с предпочтительными особенностями настоящего изобретения сочетание, как минимум, одного лиганда  $A_2d$  и, как минимум, одного нестероидного противовоспалительного препарата используют для лечения непроизвольного мочеиспускания, т.е. недержания мочи, например неотложного недержания мочи, недержания мочи при напряжении, смешанного недержания мочи или недержания мочи вследствие переполнения мочевого пузыря. В соответствии с дополнительными предпочтительными особенностями настоящего изобретения сочетание, как минимум, одного лиганда  $A_2d$  и, как минимум, одного нестероидного противовоспалительного препарата используют для лечения непроизвольного мочеиспускания, т.е. недержания мочи, например неотложного недержания мочи, недержания мочи

при напряжении, смешанного недержания мочи или недержания мочи вследствие переполнения мочевого пузыря, вызванными или связанными с гиперактивностью мочевого пузыря или доброкачественной гиперплазией простаты.

Для целей настоящего описания лиганд  $A_{2d}$  представляет собой любое соединение, связывающееся с  $\alpha_2\delta$  субъединицей кальциевых каналов. Лиганды  $A_{2d}$  включают без ограничения природный лиганд либо выделенный, очищенный, синтетический и(или) рекомбинантный, гомолог природного лиганда (например, из других млекопитающих), антитела, части таких молекул и иных веществ, связывающих  $\alpha_2\delta$  субъединицу кальциевых каналов. Предпочтительно, чтобы лиганд  $A_{2d}$  являлся лигандом, за исключением природного лиганда. Термин лиганд  $A_{2d}$  включает вещества, являющиеся антагонистами или агонистами  $\alpha_2\delta$  субъединицы кальциевых каналов, а также вещества, селективно связывающие  $\alpha_2\delta$  субъединицу кальциевых каналов, но у которых отсутствует антагонистическая или агонистическая активность.

Примеры лигандов  $A_{2d}$  для использования в настоящем изобретении включают соединения, в целом и конкретно раскрытые в патенте США US 4024175, в частности габапентин, EP 0641330, в частности прегабалин, US 5563175, WO 97/33858, WO 97/33859, WO 99/31057, WO 99/31074, WO 97/29101, WO 02/085839, в частности [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)-бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусную кислоту, WO 99/31075, в частности 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он и С-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, WO 9921824, в частности (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусную кислоту, WO 01/90052, WO 01/28978, в частности (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусную кислоту, EP 0641330, WO 98/17627, WO 00/76958, в частности (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановую кислоту, PCT/IB 03/00976, в частности (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановую кислоту и (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановую кислоту, EP 1178034, EP 1201240, WO 99/31074, WO 03/000642, WO 02/22568, WO 02/30871, WO 02/30881, WO 02/100392, WO 02/100347, WO 02/42414, WO 02/32736, WO 02/28881, WO 04/054560, US 2004/0248979, WO 2004/058168, WO 2006/078811, WO 2005/025562 или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные лиганды  $A_{2d}$  включают габапентин, прегабалин, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептан, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1Н-тетразол, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентан, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептан, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановую кислоту, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановую кислоту, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролин или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин или их фармацевтически приемлемые соли. В частности, предпочтительные лиганды  $A_{2d}$  выбраны из габапентина, прегабалина и (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана или их фармацевтически приемлемых солей.

НПВП, приемлемый для комбинированного лечения с лигандами  $A_{2d}$ , включает без ограничения:

(i) ибупрофен, напроксен, беноксапрофен, флурбипрофен, фенпрофен, фенбуфен, кетопрофен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрозин, прапрофен, миропрофен, тиоксапрофен, супрофен, алминопрофен, тиaproфеновую кислоту, флупрофен, буклоксовую кислоту, индометацин, сулиндак, толметин, зомепирак, диклофенак, фенклофенак, алклофенак, ибуфенак, изоксепак, фурофенак, тиропинак, зидометацин, ацетилсалициловую кислоту, пироксикам, теносикам, набуметон, кеторолак, азапропазон, мефенамовую кислоту, толфенамовую кислоту, дифлунизал, производные подофиллотоксина, дроксикам, флоктафенин, оксифенбутазон, фенилбутазон, проглуметацин, ацетметацин, фентиазак, клиданак, оксипинак, меклофенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту, нифлумовую кислоту, флуфенизал, судоксикам, этодолак, салициловую кислоту, трисалицилат магния холина, салицилат, бенорилат, клопинак, фепазон, изоксикам и 2-фтор- $\alpha$ -метил[1,1'-бифенил]-4-уксусную кислоту, 4-(нитроокси)бутилэфир (см. Wenk, et al., Euror. J. Pharmacol. 453:319-324 (2002));

(ii) мелоксикам (регистрационный номер CAS 71125-38-7; описание приведено в патенте США US 4233299, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство;

(iii) замещенные производные бензопирана, описание которых приведено в US 6271253. Также производные бензопирана, описание которых приведено в US 6034256 и US 6077850 вместе с WO 98/47890 и WO 00/23433;

(iv) селективные ингибиторы ЦОГ-2 хромена, описанные в US 6077850 и US 6034256;

(v) соединения, описанные в WO 95/30656, WO 95/30652, WO 96/38418 и в WO 96/38442, и соединения, описанные в EP 0799823, вместе с их фармацевтически приемлемыми производными;

(vi) целекоксиб (US 5466823), вальдекоксиб (US 5633272), деракоксиб (US 5521207), рофекоксиб (US 5474995), эторикоксиб (WO 98/03484), JTE-522 (JP 9052882) или их фармацевтически приемлемая соль или пролекарство;

(vii) парекоксиб (описанный в US 5932598), являющийся терапевтически эффективным пролекарством трициклического селективного ингибитора ЦОГ-2, вальдекоксиб (описанный в US 5633272), в частности натрий парекоксиб;

(viii) АВТ-963 (описанный в WO 00/24719);

(ix) нимесулид (описанный в US 3840597), флусолид (рассматриваемый в J. Carter, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (раскрытый в US 4885367), SD 8381 (описанный в US 6034256), BMS-347070 (описанный в US 6180651), S-2474 (описанный в EP 0595546) и МК-966 (описанный в US 5968974);

(x) соединения и фармацевтически приемлемые производные, описание которых приведено в US 6395724, US 6077868, US 5994381, US 6362209, US 6080876, US 6133292, US 6369275, US 6127545, US 6130334, US 6204387, US 6071936, US 6001843, US 6040450, WO 96/03392, WO 96/24585, US 6340694, US 6376519, US 6153787, US 6046217, US 6329421, US 6239137, US 6136831, US 6297282, US 6239173, US 6303628, US 6310079, US 6300363, US 6077869, US 6140515, US 5994379, US 6028202, US 6040320, US 6083969, US 6306890, US 6307047, US 6004948, US 6169188, US 6020343, US 5981576, US 6222048, US 6057319, US 6046236, US 6002014, US 5945539, US 6359182, WO 97/13755, WO 96/25928, WO 96/374679, WO 95/15316, WO 95/15315, WO 96/03385, WO 95/00501, WO 94/15932, WO 95/00501, WO 94/27980, WO 96/25405, WO 96/03388, WO 96/03387, US 5344991, WO 95/00501, WO 96/16934, WO 96/03392, WO 96/09304, WO 98/47890 и WO 00/24719.

В конкретных примерах осуществления изобретения НПВП для использования в настоящем изобретении может представлять собой неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), т.е. соединения, ингибирующие как белки ЦОГ-1, так и белки ЦОГ-2, либо может представлять собой селективные ингибиторы ЦОГ-2. Классы неселективных ингибиторов ЦОГ включают производные салициловой кислоты (например, аспирин, салицилат натрия, трисалицилат магния холина, салсалат, дифлунизал, сульфасалазин и олсалазин), парааминофенольные производные (например, ацетаминофен), индол/инден уксусные кислоты (например, индометацин и сулиндак), гетероарилуксусные кислоты (например, толметин, диклофенак и кеторолак), арилпропионовые кислоты (например, ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, фенпрофен и оксапрозин), антраниловые кислоты (фенаматы) (например, мефенамовая кислота и меклофенамовая кислота), энолиевые кислоты (например, оксикамы, пироксикам и мелоксикам) и алканоны (например, набуметон). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 включают диарилзамещенные фураноны (например, рофекоксиб), диарилзамещенные пиразолы (например, целекоксиб), индолуксусные кислоты (например, этодолак) и сульфонанилиды (например, нимесулид). Дополнительные примеры селективных ингибиторов ЦОГ-2 раскрыты в US 6440963 и в WO 2004/054560.

Комбинированная терапия, реализуемая на основе различных примеров осуществления настоящего изобретения, как указывалось выше, не ограничена двумя активными ингредиентами - лигандом  $A_2d$  и НПВП. В композицию могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Примеры таких дополнительных активных ингредиентов включают антимукарбиновые средства,  $\alpha_1$ -адренергические антагонисты и ингибиторы поглощения серотонина и(или) норадреналина.

Примеры приемлемых антимукарбиновых средств включают оксипротинин, толтеродин, дарифенацин, солифенацин, троспиум, фезотеродин и темиверин.

Примеры приемлемых  $\alpha_1$ -адренергических антагонистов включают празосин, доксазосин, теразосин, альфузосин, силодосин и тамсулосин. Дополнительные  $\alpha_1$ -адренергические антагонисты, приемлемые для введения в сочетании с лигандами  $A_2d$  и НПВП, описаны в патентах US 5990114, US 6306861, US 6365591, US 6387909 и US 6403594.

Примеры приемлемых ингибиторов поглощения серотонина и(или) норадреналина включают тандамин, амоксапин, пирндамин, циклазиндол, флупароксан, лорталамин, талсупрам, талопрам, приндамин, номифенсин, вилосазин, томоксетин, дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин, милнаципран, тезофенсин, ребоксетин, сибутрамин, сибутрамин гидрохлорид, (R)- или (S)-дидесметилсибутрамин, (R)- или (S)-десметилсибутрамин, десипрамин, мапротилин, номифенсин, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин и тразодон. Дополнительные ингибиторы поглощения серотонина и(или) норадреналина, приемлемые для введения в сочетании с лигандами  $A_2d$  и НПВП, раскрыты в EP 1220831, EP 1154984, US 4018830, US 5190965, US 5430063, US 4161529, WO 97/17325 и в предварительной заявке США 60/121313. Предпочтительные ингибиторы поглощения серотонина и(или) норадреналина, приемлемые для введения в сочетании с лигандами  $A_2d$  и НПВП, включают дулоксетин, милнаципран, амоксапин, венлафаксин, десвенлафаксин, сибутрамин, тезофенсин и десметилсибутрамин.

В конкретных примерах осуществления настоящего изобретения ингибитор поглощения серотонина и(или) норадреналина, приемлемые для введения в сочетании с лигандами  $A_2d$  и НПВП, является селективным ингибитором поглощения серотонина. В конкретных примерах осуществления настоящего изобретения ингибиторы поглощения серотонина и(или) норадреналина, приемлемые для введения в сочетании с лигандами  $A_2d$  и НПВП, являются селективными ингибиторами поглощения норадреналина.

Химический антагонист является веществом, в котором антагонист связывает лиганд в растворе, в результате чего прекращается действие лиганда. Фармакокинетический антагонист представляет собой антагонист, эффективно снижающий концентрацию активного лиганда на его участке действия, например, путем повышения скорости метаболического распада активного лиганда. Антагонизм блоком рецепторов включает два важных механизма: обратимый конкурентный антагонизм и необратимый или

неравновесный конкурентный антагонизм. Обратимый конкурентный антагонизм возникает в том случае, когда скорость диссоциации молекул антагониста достаточно высока в такой степени, чтобы при добавлении лиганда происходило эффективное смещение химических молекул антагониста от рецепторов. Безусловно, лиганд не в состоянии сместить связанную молекулу антагониста или наоборот, необратимый или неравновесный конкурентный антагонизм возникает в том случае, когда имеет место исключительно медленная диссоциация антагониста, или такая диссоциация не происходит вообще, от рецептора, в результате чего при применении лиганда не происходит изменения оккупации антагонистами. Таким образом, антагонизм является необратимым. При неконкурентном антагонизме описывается ситуация, при которой антагонист блокирует в определенный момент сигнальный трансдукционный путь, вызывая ответ лиганда.

Физиологический антагонизм является широкоиспользуемым термином для описания взаимодействия двух веществ, противоположные действия которых в организме приводят к исключению друг друга. Антагонист также может представлять собой вещество, снижающее или устраняющее экспрессию функционального рецептора. Обратный агонист представляет собой вещество, предпочтительно связывающееся с неактивным состоянием рецептора (в противоположность агонистам, связывающимся с активным состоянием рецептора), и, таким образом, избегает стимулирование рецептора агонистом. В целом, активность обратных агонистов *in vivo* аналогична активности антагонистов и для полной ясности в настоящей заявке обратные агонисты определяются как антагонисты.

Не ограничивая настоящее раскрытие изобретения, биологическая активность и(или) потенция соединений, приемлемых в настоящем изобретении, может быть измерена путем определения активности, например связывания соединений *in vivo* или *in vitro*, включая клеточные экстракты или фракции экстрактов. Потенция также может быть определена с использованием в качестве неограничивающих примеров нативных или рекомбинантных рецепторов, которые выражены конститутивно или были индуцированы и которые были выражены в нативных или ненативных видах и(или) в типах клеток. Биологическая активность соединений, приемлемых для использования в настоящем изобретении в качестве лигандов A<sub>2d</sub>, может быть измерена при проведении анализа радиолигандного связывания, например, с использованием [<sup>3</sup>H]габапентина и α<sub>2</sub>δ субъединицы, полученной из тканей свиного мозга (Gee et al., J. Biol. Chem., 1996; 271:5879-5776; US 6441156).

Лиганды A<sub>2d</sub> предпочтительно связываются с аффинностью в интервале приблизительно от 1000 до 0,1 нМ (измеренная в виде, например, IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, K<sub>i</sub> или K<sub>d</sub>). Биологическая активность НПВП может быть измерена, например, путем измерения ингибирования изозимов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в клетках яичников китайского хомячка *Cricetulus griseus* (Chinese Hamster Ovary), стабильно трансфицированных с ЦОГ-1 или ЦОГ-2 человека (Riendeau et al., Br. J. Pharmacol. 121: 105, 1997; Elrich et al., Clin. Pharm. Ther. 65: 336, 1999) или ингибирования изозимов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в клетках Sf9 (см. US 6440963).

После того как соединение определено как лиганд A<sub>2d</sub> или НПВП, его фармакологическая активность может быть подтверждена с использованием одной или нескольких систем экспериментальной модели на животном для изучения нейромышечной дисфункции нижних мочевыводящих путей либо по отдельности, либо в сочетании с другими препаратами.

Экспериментальная моделью на животном для измерения фармакологической активности в отношении нижних мочевыводящих путей являются обусловленные объемом ритмические сокращения мочевого пузыря при мочеиспускании у анестезированных крыс. В настоящем методе мочевой пузырь катеризуется через внешнюю уретру с использованием полиэтиленовой трубки, заполненной физиологическим раствором. Далее внешнюю уретру перевязывают и соединяют с устройством, регистрирующим давление. Далее мочевой пузырь заполняют физиологическим раствором до тех пор, пока не возникнут рефлекторные сокращения мочевого пузыря при мочеиспускании, после чего производят измерение частоты сокращений при мочеиспускании в течение 15 мин. Затем внутривенно вводят испытуемые соединения и проводят их оценку в течение последующих 60 мин. Валидация модели была осуществлена с использованием различных эталонных стандартов (Guarneri et al., Pharmacol. Res. 27:173-187, 1993).

Другие экспериментальные модели на животном, являющиеся приемлемыми для оценки активности в отношении нижних мочевыводящих путей, основаны на цистометрической регистрации активности мочевого пузыря у бодрствующих крыс, подключенных к приборам с целью измерения давления в мочевом пузыре при постоянном введении в мочевой пузырь физиологического раствора или сильно разбавленной уксусной кислоты, Velasco C. et al., J. Urol. 166: 1962-1968, 2001. Указанные методы широко используются и приняты исследователями, разбирающимися в данной области техники, и предусматривают период вливания жидкости в течение приблизительно 5 ч после введения испытуемых соединений при проведении постоянного контроля за функционированием мочевого пузыря и оценки интервалов между мочеиспусканиями и максимальным давлением мочеиспускания.

В объем настоящего изобретения также входят так называемые "пролекарства" соединений, приемлемых для использования в настоящем изобретении. Таким образом, некоторые производные соединений, приемлемые для использования в настоящем изобретении, характеризующиеся низкой фармакологической активностью или ее отсутствием, при их введении в организм могут быть преобразованы в со-

единения, имеющие требуемую активность, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация об использовании пролекарств содержится в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и Eioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

В соответствии с настоящим изобретением пролекарства могут быть, например, получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях, приемлемых для использования в настоящем изобретении, определенными частями, известными специалистам в данной области техники как "прочасти", в соответствии с описанием, приведенным, например, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Ряд примеров пролекарств в соответствии с настоящим изобретением включает:

(i) например, замену водорода ( $C_{1-8}$ ) алкилом в тех случаях, когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), ее сложный эфир;

(ii) например, замену водорода ( $C_{1-6}$ ) алканоилоксиметилом в тех случаях, когда соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), ее простой эфир; и

(iii) например, замену одного или двух водородов ( $C_{1-10}$ ) алканоилом в тех случаях, когда соединение содержит первичную или вторичную аминифункциональную группу (-NH<sub>2</sub> или -NHR, где R = алкил), ее амид.

Дополнительные примеры групп замещения в соответствии с вышеуказанными примерами и примерами других типов пролекарств содержатся в вышеприведенных ссылках.

Наконец, некоторые соединения, приемлемые для использования в настоящем изобретении, могут сами выступать в качестве пролекарств других соединений, приемлемых для использования в настоящем изобретении.

Раскрытый в настоящем патенте метаболит соединения является производным соединения, образующимся при метаболизации соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, образующемуся при метаболизации соединения.

Термин "метаболизированный" относится к совокупности процессов, с помощью которых конкретное вещество изменяется в живом организме. Вкратце, на все соединения, присутствующие в организме, воздействуют ферменты в организме с целью получения энергии и(или) их удаления из организма. Специфические ферменты вызывают в соединениях специфические структурные изменения, например цитохром P450 катализирует широкий диапазон окислительных и восстановительных реакций, в то время как уридиндифосфат глюкозилтрансферазы катализируют перемещение активированной молекулы глюконовой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфидрильные группы. Дополнительная информация о метаболизме может быть получена из The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pages 11-17.

Метаболиты соединений, раскрытые в настоящем патенте, могут быть идентифицированы либо путем введения соединений в организм-хозяин и проведения анализа образцов тканей из организма-хозяина, либо путем инкубирования соединений с помощью гепатоцитов *in vitro* и проведения анализа полученных соединений. Оба метода хорошо известны в данной области техники.

#### **Комбинированная терапия**

Для целей настоящего описания термин "комбинированная", используемый в сочетании с терминами "терапия", "лечение" или "введение", относится к терапии, лечению или введению с использованием первого количества лиганда A<sub>2</sub>d и второго количества НПВП, при этом первое и второе количество вместе взятые включают терапевтически эффективное количество для лечения, как минимум, одного симптома заболевания нижних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в таком лечении. Термин "комбинированы" охватывает в основном одновременное введение первого и второго количества соединений, как, например, в капсуле или таблетке, имеющей постоянное соотношение первого и второго количества, либо в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждой композиции. Термин "комбинированный" также охватывает последовательное введение первого и второго количества соединения в любом порядке. В том случае, когда комбинированное лечение предусматривает последовательное введение первого количества, например, лиганда A<sub>2</sub>d и второго количества НПВП, соединения вводят в достаточно быстрой последовательности для достижения требуемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, которое может привести к требуемому терапевтическому эффекту, может составлять диапазон от нескольких минут до нескольких часов и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как потенция, растворимость, биодоступность, полупериод существования в плазме и кинетический профиль. Например, лиганд A<sub>2</sub>d и НПВП могут быть введены в любом порядке один за другим с промежутком приблизительно в 16 ч, один за другим с промежутком приблизительно в 8 ч, один за другим с промежутком приблизительно в 4 ч, один за другим с промежутком приблизительно в 1 ч, один за другим с промежутком приблизительно в 30 мин или один за другим с промежутком приблизительно в 10 мин.

Для комбинированной терапии с использованием лиганда A<sub>2</sub>d и НПВП отношение ежедневной до-

зы  $A_2d$ :НПВП предпочтительно находится без ограничений в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 200:1 по весовому отношению. Предпочтительные отношения  $A_2d$ :НПВП, вводимых при комбинированном лечении, составляют приблизительно 100:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1 и 1:1. Дополнительное предпочтительное отношение  $A_2d$ :НПВП, вводимых при комбинированном лечении, составляет 30:1, и дополнительное предпочтительное отношение  $A_2d$ :НПВП, вводимых при комбинированном лечении, составляет 10:1.

В некоторых примерах осуществления изобретения ежедневные дозы лиганда  $A_2d$  и НПВП, вводимые в сочетании при лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, составляют 10-20 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 20-50 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 50-100 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 100-300 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 300-600 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 600-900 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 900-1200 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 1200-1500 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП; 1500-1800 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП и 1800-2100 мг лиганда  $A_2d$  и 5-10 мг НПВП.

В конкретных примерах осуществления изобретения ежедневные дозы лиганда  $A_2d$  и НПВП, вводимые в сочетании для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, составляют 10-20 мг лиганда  $A_2d$  и 10-20 мг НПВП; 20-50 мг лиганда  $A_2d$  и 20-50 мг НПВП; 50-100 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 100-300 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 300-600 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 600-900 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 900-1200 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 1200-1500 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 1500-1800 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП; 1800-2100 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП и 2100-2400 мг лиганда  $A_2d$  и 25-50 мг НПВП.

В некоторых примерах осуществления изобретения ежедневные дозы лиганда  $A_2d$  и НПВП, вводимые в сочетании при лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, составляют 50-100 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 100-300 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 300-600 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 600-900 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 900-1200 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 1200-1500 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 1500-1800 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП; 1800-2100 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП и 2100-2400 мг лиганда  $A_2d$  и 50-100 мг НПВП.

В некоторых примерах осуществления изобретения ежедневные дозы лиганда  $A_2d$  и НПВП, вводимые в сочетании при лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, составляют 100-300 мг лиганда  $A_2d$  и 100-300 мг НПВП; 300-600 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП и 600-900 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП; 900-1200 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП; 1200-1500 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП; 1500-1800 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП; 1800-2100 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП и 2100-2400 мг лиганда  $A_2d$  и 100-500 мг НПВП.

В некоторых примерах осуществления изобретения ежедневные дозы лиганда  $A_2d$  и НПВП, вводимые в сочетании при лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, составляют 300-600 мг лиганда  $A_2d$  и 300-600 мг НПВП; 600-900 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП; 900-1200 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП; 1200-1500 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП; 1500-1800 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП; 1800-2100 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП и 2100-2400 мг лиганда  $A_2d$  и 500-1000 мг НПВП.

В предпочтительных примерах осуществления настоящего изобретения сочетание, как минимум, одного лиганда  $A_2d$  и, как минимум, одного НПВП, вводимого для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей, например недержания мочи, включает габапентин и НПВП, вводимые в одном из вышеуказанных сочетаний суточных доз. Дополнительным предпочтительным примером осуществления изобретения является сочетание габапентина и НПВП, выбранное из диклофенака, флурбипрофена, напроксена, нимесулида, цефекоксиба, сулиндака и дифлунизала, вводимых в одном из вышеуказанных сочетаний суточных доз. Дополнительным предпочтительным примером осуществления изобретения является сочетание габапентина и НПВП, выбранное из напроксена, флурбипрофена, нимесулида и дифлунизала.

Стандартная лекарственная форма может быть введена в однократной суточной дозе или общая суточная доза может быть введена в разделенных дозах. Кроме того, также может быть желательным одновременное или последовательное введение другого соединения для лечения заболевания. Порядок введения зависит от различных факторов, включающих возраст, вес, пол и медицинское состояние пациентов; тяжесть и этиологию заболеваний, подлежащих лечению, способ введения лекарственного препарата, функционирование почек и печени пациента, историю болезни пациента и реакцию организма пациента на лечение. Последовательность введения препарата может быть точно определена, и такая "точная настройка" является стандартной процедурой в свете рекомендаций, приведенных в настоящем описании.

Приведенные в настоящем описании все патенты, заявки на патент и ссылочная литература инкорпорированы в настоящее описание путем отсылки в их целостности. В случае противоречивости настоящее описание изобретения, включая определения, имеет преимущественную силу.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1А - изменение емкости мочевого пузыря после лечения носителем (кружок), габапентином (белый квадратик), диклофенаком (черный квадратик), флурбипрофеном (звездочка) и нимесулидом



дозой и эффектом лекарственного вещества (треугольник). Результаты выражены в виде % емкости мочевого пузыря по отношению к исходным уровням (заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором);

фиг. 14 - изменение емкости мочевого пузыря после лечения флурбипрофеном (кружок), габапентином (квадратик) или сочетанием флурбипрофен:габапентин (постоянное дозовое отношение 1:80) (звездочка) и теоретическая аддитивная кривая, рассчитанная на основе данных о зависимости между дозой и эффектом лекарственного вещества (треугольник). Результаты выражены в виде % емкости мочевого пузыря по отношению к исходным уровням (заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором);

фиг. 15 - изменение емкости мочевого пузыря после лечения флурбипрофеном (кружок), габапентином (квадратик) или сочетанием флурбипрофен:габапентин (постоянное дозовое отношение 1:10) (звездочка) и теоретическая аддитивная кривая, рассчитанная на основе данных о зависимости между дозой и эффектом лекарственного вещества (треугольник). Результаты выражены в виде % емкости мочевого пузыря по отношению к исходным уровням (заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором).

#### Примеры

Пример 1. Цистометрия у анестезированных крыс с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой.

Подготовка животных. Самок крыс (вес тела 225-250 г) анестезировали уретаном (1,25 г/кг подкожно) и катетер (PE-50, 0,58 мм внутр. диам. × 0,96 мм внешн. диам.) вводили в яремную вену для внутривенного введения лекарственного средства. Проводили срединную нижнюю лапаротомию и второй катетер PE-50 вводили в свод мочевого пузыря для его заполнения и регистрации давления и затем сшивали разрез.

Проводили лечение групп крыс с использованием только одного НПВП (n=6-8) и только одного габапентина или прегабалина (n=6-8), следуя протоколу зависимости суммарная доза-эффект. Были проведены испытания сочетаний НПВП и габапентина или прегабалина (n=6-8) в различных дозах при однократном, несуммарном введении.

Приготовление лекарственного препарата и объем введения. Габапентин, напроксен (натриевая соль) и диклофенак (натриевая соль) растворяли в дистиллированной воде. Нимесулид, флурбипрофен и сулиндак растворяли в дистиллированной воде, содержащей диметилформамид (25% в объемном отношении) и Tween 80 (8% в объемном отношении). Дозы вводили инъекционно в объеме 1 мл на 1 кг веса тела.

Планирование эксперимента.

а) Физиологический раствор непрерывно вливали со скоростью 0,055 мл/мин с помощью перистальтического насоса через катетер для заполнения мочевого пузыря в течение 60 мин для достижения исходного уровня активности мочевого пузыря. Затем останавливали инфузионный насос и мочевой пузырь опорожняли от остаточной жидкости с использованием эффекта капиллярности через инфузионный катетер. После проведения указанной процедуры регистрировали цистометрограмму при однократном заполнении с целью определения двух уродинамических параметров: емкость мочевого пузыря и давление мочеиспускания (базовые значения емкости мочевого пузыря и давления мочеиспускания).

б) Далее 0,25% раствор уксусной кислоты в физиологическом растворе вливали в мочевой пузырь при том же самом расходе для индуцирования раздражения мочевого пузыря. После 30-минутного вливания уксусной кислоты были сделаны 3 инъекции носителя с 20-минутным интервалом. Затем останавливали инфузионный насос, мочевой пузырь опорожняли и регистрировали цистометрограмму однократного заполнения, как указывалось выше (значения емкости мочевого пузыря и давления мочеиспускания после раздражения).

с) Затем внутривенно вводили однократную дозу габапентина, прегабалина или НПВП и выключали инфузионный насос спустя 20 мин, мочевой пузырь опорожняли и регистрировали цистометрограмму однократного заполнения, как указывалось выше (значения емкости мочевого пузыря и давления мочеиспускания после лечения). Процедуру повторяли три раза с целью выполнения протокола суммарная доза-эффект.

Что касается сочетания габапентин + НПВП и прегабалин + НПВП, было выполнено только одно однократное внутривенное введение/крысу при аналогичных условиях.

Анализ данных.

Емкость мочевого пузыря определяется как объем (мл) жидкости (физиологический раствор или разбавленная уксусная кислота), влитой в мочевой пузырь, необходимой для индуцирования сокращений детрузора с последующим мочеиспусканием. Давление мочеиспускания определяется как максимальное внутрипузырное давление (мм рт.ст.), определяемое по сокращению дефузора в процессе мочеиспускания.

Были использованы только крысы, у которых произошло сокращение емкости мочевого пузыря от 50 до 90% после вливания уксусной кислоты.

Изменения емкости мочевого пузыря для каждого животного выражали в виде "% емкости мочевого пузыря по отношению к исходным уровням (заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором)" и увеличение указанного индекса использовали в качестве критерия эффективности (восстановление от раздражения до базисного значения). Данные экспериментов, в которых каждое лекарственное средство вводили по отдельности, использовали для расчета теоретической кривой аддитивных эффектов для каждой комбинации с постоянным отношением. Далее проводили сравнение рассчитанной аддитивной кривой с кривой экспериментального сочетания путем проведения двухфакторного дисперсионного анализа (2-Way ANOVA) с целью оценки синергетического или аддитивного эффекта на основе сравнения эквивалентной дозы, например, ED<sub>60</sub>, для восстановления емкости мочевого пузыря до базисного значения в отношении двух кривых в соответствии с описанием в R. Tallarida, "Drug synergism and dose-effect data analysis", 57-87 (2000) Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton FL.

Результаты.

Результаты приведены в табл. 1-16 и на фиг. 1A-15. Заполнение мочевого пузыря уксусной кислотой вызвало существенное уменьшение емкости мочевого пузыря. Большинство испытанных сочетаний проявило синергетическую (т.е. супераддитивную) активность, повышая емкость мочевого пузыря в указанной модели гиперактивного мочевого пузыря на животных.

Базовые значения давления мочеиспускания (во время заполнения физиологическим раствором) приводили к нормальному диапазону давления (20-40 мм рт.ст.) и переменному. Заполнение уксусной кислотой обычно вызывало повышение давления мочеиспускания, которое восстанавливалось до исходных уровней после лечения габапентином, прегабалином или противовоспалительными лекарственными средствами (данные не приведены).

Таблица 1

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням) ± стандартная ошибка среднего

Соединение	Доза (мг/кг) внутривенно								
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Диклофенак		41±10	63±13	82±15					
Флурбипрофен	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Напроксен		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Нимесулид		38±10	36±12	37±7	47±15				
Сулиндак		27±5	39±11	34±8	38±4	54±8			
Габапентин					27±4	51±15	55±9	82±12	
Прегабалин					31±6	35±6	52±8		
	1 <sup>°</sup> введ.	2 <sup>°</sup> введ.	3 <sup>°</sup> введ.						
Носитель	32±2	31±3	36±4						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно.

Таблица 2

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням) ± стандартная ошибка среднего

Соединение	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>°</sup> введ.	2 <sup>°</sup> введ.	3 <sup>°</sup> введ.						
Носитель	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Напроксен		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Габапентин						27±4	51±15	55±9	82±12
	3+10			10+30					
Сочетание напроксен: габапентин (1:3)	47±6	Аддитивный эффект		72±6	Допущение синергизма				

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 3

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Напроксен		29 $\pm$ 8	36 $\pm$ 8	41 $\pm$ 7	48 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12			
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>1+10</b>	<b>3+30</b>	<b>10+100</b>	<b>Синергизм (p&lt;0,01)</b>					
Сочетание напроксен: габапентин (1:10)	51 $\pm$ 11	83 $\pm$ 16	124 $\pm$ 21						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 4

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Напроксен		29 $\pm$ 8	36 $\pm$ 8	41 $\pm$ 7	48 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12			
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>1+30</b>	<b>Допущение синергизма</b>							
Сочетание напроксен: габапентин (1:30)	73 $\pm$ 17								

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 5

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Напроксен		29 $\pm$ 8	36 $\pm$ 8	41 $\pm$ 7	48 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12			
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>1+60</b>	<b>Допущение синергизма</b>							
Сочетание напроксен: габапентин (1:60)	73 $\pm$ 10								

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 6

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>с</sup> введ.	2 <sup>с</sup> введ.	3 <sup>с</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Напроксен		29 $\pm$ 8	36 $\pm$ 8	41 $\pm$ 7	48 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12			
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>0,1+10</b>	<b>0,3+30</b>	<b>1+100</b>	<b>Синергизм (p&lt;0,01)</b>					
Сочетание напроксен: габапентин (1:100)	27 $\pm$ 5	57 $\pm$ 10	79 $\pm$ 11						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 7

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>с</sup> введ.	2 <sup>с</sup> введ.	3 <sup>с</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Флурбипрофен	43 $\pm$ 11	42 $\pm$ 6	49 $\pm$ 9	62 $\pm$ 10	73 $\pm$ 12				
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>0,03+3</b>	<b>0,1+10</b>	<b>0,3+30</b>	<b>Синергизм (p&lt;0,01)</b>					
Сочетание флурбипрофен: габапентин (1:100)	28 $\pm$ 7	44 $\pm$ 6	117 $\pm$ 23						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 8

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>с</sup> введ.	2 <sup>с</sup> введ.	3 <sup>с</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Нимесулид		38 $\pm$ 10	36 $\pm$ 12	37 $\pm$ 7	47 $\pm$ 15				
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>10+30</b>								
Сочетание нимесулид: габапентин (1:3)	64 $\pm$ 11	<b>Допущение синергизма</b>							

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 9

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Нимесулид		38 $\pm$ 10	36 $\pm$ 12	37 $\pm$ 7	47 $\pm$ 15				
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>1+10</b>	<b>3+30</b>	<b>10+100</b>	<b>Синергизм (p&lt;0,01)</b>					
Сочетание нимесулид: габапентин (1:10)	69 $\pm$ 10	73 $\pm$ 8	134 $\pm$ 24						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 10

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Диклофенак		41 $\pm$ 10	63 $\pm$ 13	82 $\pm$ 15					
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>0,1+1</b>	<b>0,3+3</b>	<b>1+10</b>	<b>Синергизм (P&lt;0,01)</b>					
Сочетание диклофенак: габапентин (1:10)	38 $\pm$ 8	50 $\pm$ 10	77 $\pm$ 12						

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 11

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Соединения	Доза (мг/кг) внутривенно								
	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Флурбипрофен	43 $\pm$ 11	42 $\pm$ 6	49 $\pm$ 9	62 $\pm$ 1-	73 $\pm$ 12				
Габапентин						27 $\pm$ 4	51 $\pm$ 15	55 $\pm$ 9	82 $\pm$ 12
	<b>0,1+1</b>	<b>0,3+3</b>	<b>1+10</b>	<b>3+30</b>	<b>Синергизм (p&lt;0,01)</b>				
Сочетание флурбипрофен: габапентин (1:10)	46 $\pm$ 6	70 $\pm$ 12	74 $\pm$ 14	92 $\pm$ 16					

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 12

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням) ± стандартная ошибка среднего

	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32±2	31±3	36±4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Сулиндак		27±5	39±11	34±8	38±4	54±8			
Габапентин						27±4	51±15	55±9	82±12
	<b>1+10</b>	<b>3+30</b>	<b>10+100</b>						
Сочетание сулиндак: габапентин (1:10)	41±7	69±10	116±19	<b>Синергизм (p&lt;0,05)</b>					

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 13

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням) ± стандартная ошибка среднего

	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32±2	31±3	36±4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Флурбипрофен	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Габапентин						27±4	51±15	55±9	82±12
	<b>0,13+3,3</b>	<b>0,39+10</b>	<b>1,17+30</b>	<b>3,5+90</b>					
Сочетание флурбипрофен: Габапентин (1:26)	45±5	54±9	80±14	117±18	<b>Синергизм (p&lt;0,05)</b>				

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 14

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням) ± стандартная ошибка среднего

	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32±2	31±3	36±4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Флурбипрофен	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Габапентин						27±4	51±15	55±9	82±12
	<b>0,058+4,63</b>	<b>0,115+9,25</b>	<b>0,23+18,5</b>	<b>0,46+37</b>					
Сочетание флурбипрофен: габапентин (1:80)	47±8	66±10	91±10	118±25	<b>Синергизм (p&lt;0,05)</b>				

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 15

% Емкость мочевого пузыря (по отношению к исходным уровням)  $\pm$  стандартная ошибка среднего

	1 <sup>е</sup> введ.	2 <sup>е</sup> введ.	3 <sup>е</sup> введ.						
Носитель	32 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	36 $\pm$ 4						
	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>1,0</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>300</b>
Флурбипрофен	43 $\pm$ 11	42 $\pm$ 6	49 $\pm$ 9	62 $\pm$ 10	73 $\pm$ 12				
Прегабалин					31 $\pm$ 6	35 $\pm$ 6		52 $\pm$ 8	
	<b>0,3+3</b>	<b>1+10</b>	<b>3+30</b>						
Сочетание флурбипрофен: прегабалин (1:10)	62 $\pm$ 10	88 $\pm$ 12	108 $\pm$ 9	<b>Синергизм (p&lt;0,05)</b>					

Отдельные лекарственные средства вводили кумулятивно. Комбинированные дозы вводили однократно.

Таблица 16

ED<sub>60</sub> восстановления емкости мочевого пузыря до исходного уровня

СОЕДИНЕНИЕ	ED <sub>60</sub> (CL 95%)	Отношение аддитивный эффект ED <sub>60</sub> /экспериментальное сочетание ED <sub>60</sub>	ANOVA
Флурбипрофен	2,34 (не рассчитано- 4,77)		
Напроксен	44,7 (0,8-88,6)		
Диклофенак	0,85 (0,80-0,90)		
Нимесулид	>>10		
Сулиндак	>30		
Габапентин	112 (75-149)		
Прегабалин	300,5 (не рассчитано - не рассчитано)		
Напроксен + Габапентин 1:10		8,15	P<0,01
Рассчитанный аддитивный	122,2 (79,9-154,5)		
Экспериментальный	15,0 (11,9-18,1)		
Напроксен + Габапентин 1:100		2,97	P<0,01
Рассчитанный аддитивный	120,8 (107,9-133,7)		
Экспериментальный	40,6 (22,5-58,7)		
Флурбипрофен + Габапентин 1:10		7,85	P<0,01
Рассчитанный аддитивный	20,4 (18,8-22,0)		
Экспериментальный	2,60 (0,22-5,00)		

СОЕДИНЕНИЕ	ED <sub>60</sub> (CL 95%)	Отношение аддитивный эффект ED <sub>60</sub> /экспериментальное сочетание ED <sub>60</sub>	ANOVA
Флурбипрофен + Габапентин 1:100 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	75,0 (61,9-88,1) 9,1 (nc-24,1)	8,24	P<0,01
Диклофенак + Габапентин 1:10 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	8,04 (7,93-8,15) 5,08 (4,08-6,08)	1,58	P<0,01
Нимесулид + Габапентин 1:10 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	124,4 (82,7-166,1) 11,0 (1,2-21,0)	11,3	P<0,01
Сулиндак + Габапентин 1:10 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	125,4 (92,8-157,3) 21,4 (8,9-34,0)	5,86	P<0,05
Флурбипрофен + Габапентин 1:26 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	31,6 (16,6-46,6) 9,5 (1,9-17,0)	3,33	P<0,05
Флурбипрофен + Габапентин 1:80 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	59,4 (28,2-90,6) 7,3 (6,2-8,5)	8,14	P<0,05
Флурбипрофен + Прегабалин 1:10 Рассчитанный аддитивный Экспериментальный	21,9 (7,4-36,3) 2,9 (2,1-3,6)	7,55	P<0,05

Еще одним объектом изобретения является применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата для одновременного или последующего введения при лечении недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей. Другим объектом изобретения является применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Еще одним объектом изобретения является применение нестероидного противовоспалительного препарата для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, выбранного из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1H-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или смеси двух или более указанных соединений, для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП).

2. Применение нестероидного противовоспалительного препарата для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, выбранного из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1H-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролина или

смеси двух или более указанных соединений.

3. Применение нестероидного противовоспалительного препарата по п.2, который является ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ).

4. Применение нестероидного противовоспалительного препарата по п.2 или 3, который является цекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

5. Применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, выбранного из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1H-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензилпролина или смеси двух или более указанных соединений, и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата для одновременного или последующего введения при лечении недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей.

6. Применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата по п.5, в котором нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы.

7. Применение сочетания по меньшей мере одного лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов и по меньшей мере одного нестероидного противовоспалительного препарата по п.5 или 6, в котором нестероидный противовоспалительный препарат является цекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

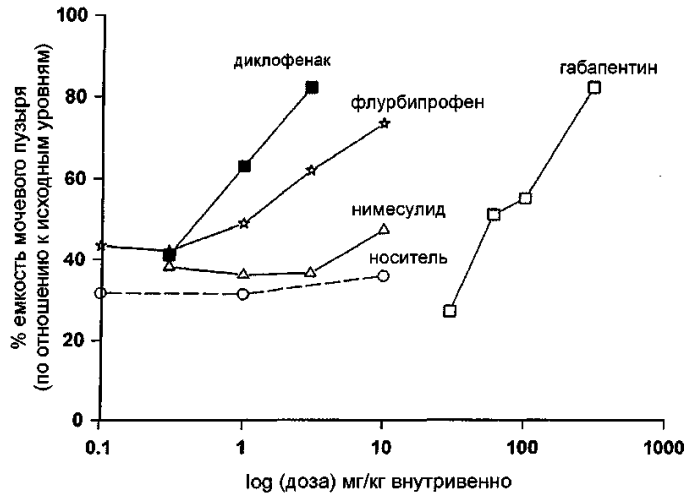
8. Применение лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, выбранного из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1H-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензилпролина или смеси двух или более указанных соединений, для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП).

9. Применение нестероидного противовоспалительного препарата для приготовления лекарственного средства для лечения недержания мочи у пациента, страдающего от заболевания нижних мочевыводящих путей, в сочетании с предварительным, одновременным или последующим введением лиганда  $\alpha_2\delta$ -субъединицы ( $A_2d$ ) кальциевых каналов, выбранного из габапентина, прегабалина, (1R,5R,6S)-6-аминометил-6-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-1,2,4-оксадиазол-5-она, 5-(1-аминометилциклогексилметил)-1H-тетразола, (3S,4S)-1-аминометил-1-карбоксиметил-3,4-диметилциклопентана, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-аминометил-3-карбоксиметилбицикло[3.2.0]гептана, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановой кислоты, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановой кислоты, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролина или (2S,4S)-4-(3-фторбензилпролина или смеси двух или более указанных соединений.

10. Применение по п.8 или 9, в котором нестероидный противовоспалительный препарат является ингибитором циклооксигеназы.

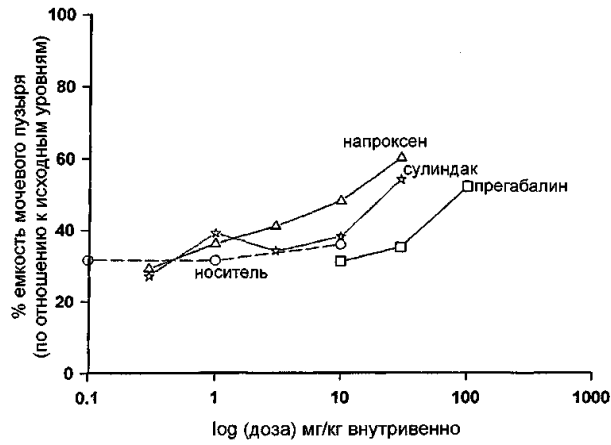
11. Применение по п.10, в котором нестероидный противовоспалительный препарат является цекоксибом, диклофенаком, дифлунисалом, флурбипрофеном, напроксеном, нимесулидом или сулиндаком.

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



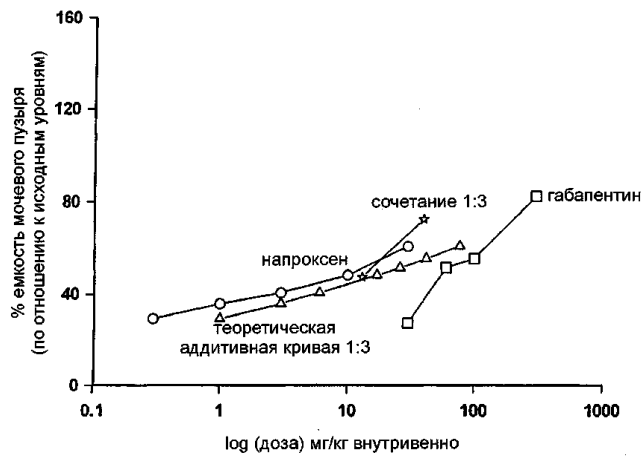
Фиг. 1А

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



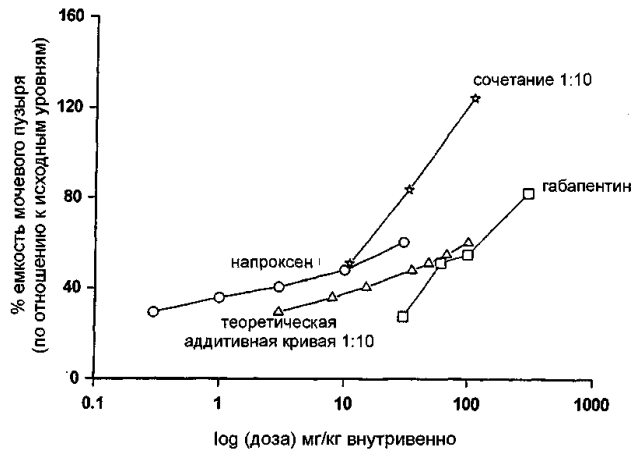
Фиг. 1В

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



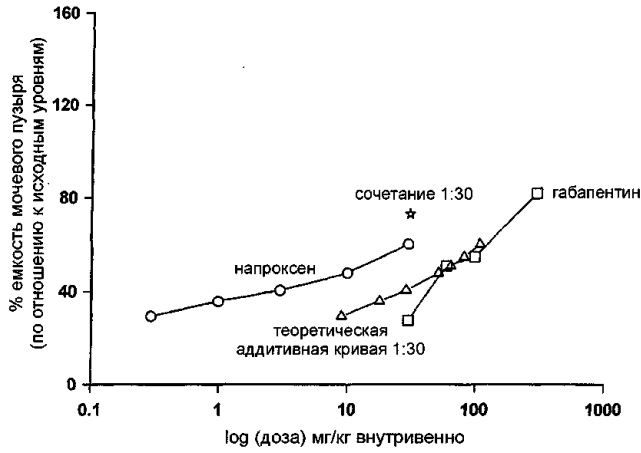
Фиг. 2

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



Фиг. 3

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



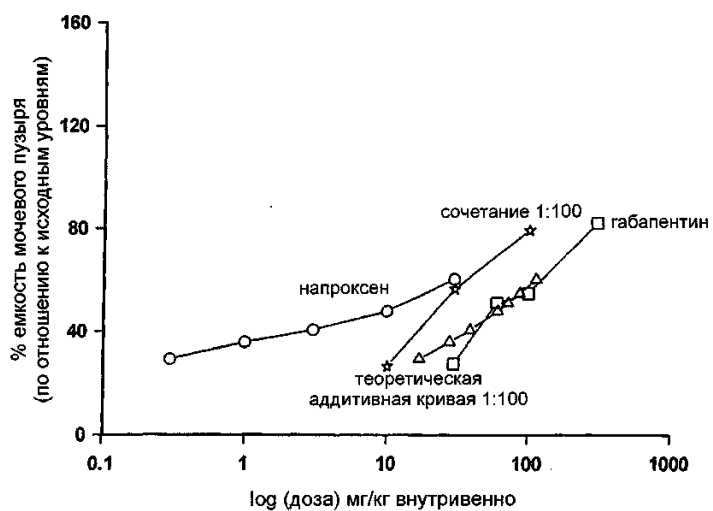
Фиг. 4

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



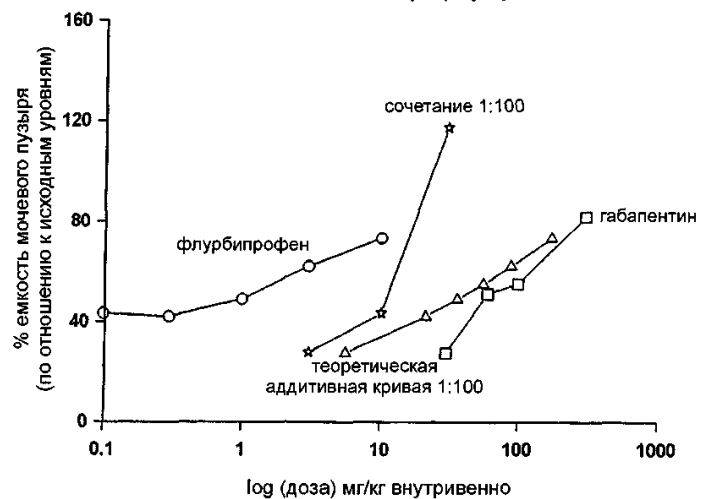
Фиг. 5

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



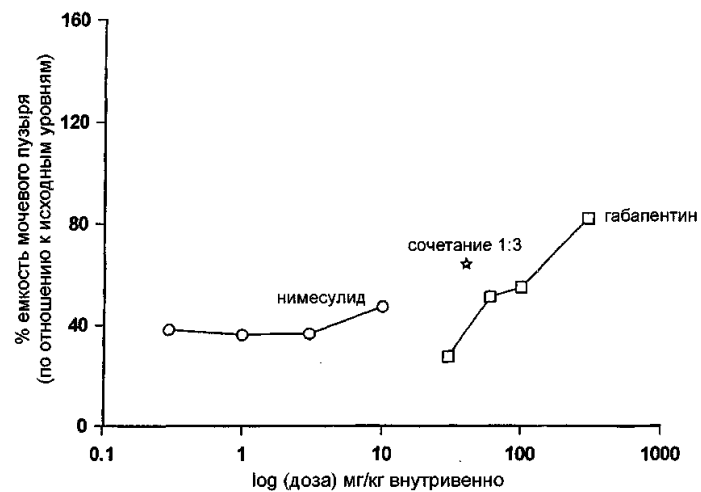
Фиг. 6

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



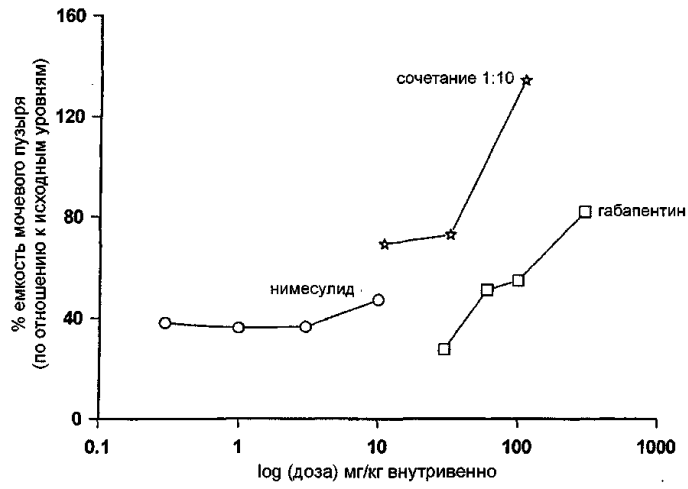
Фиг. 7

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



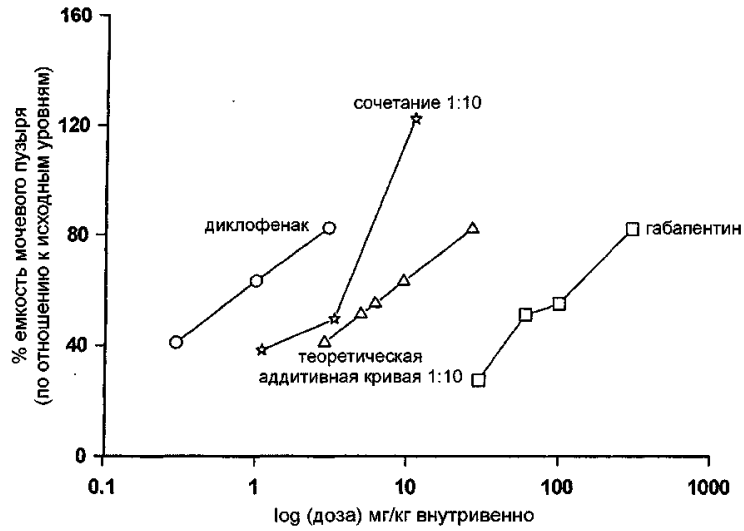
Фиг. 8

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



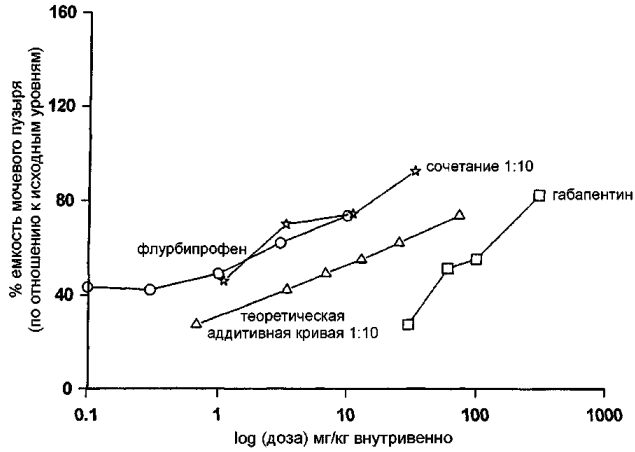
Фиг. 9

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



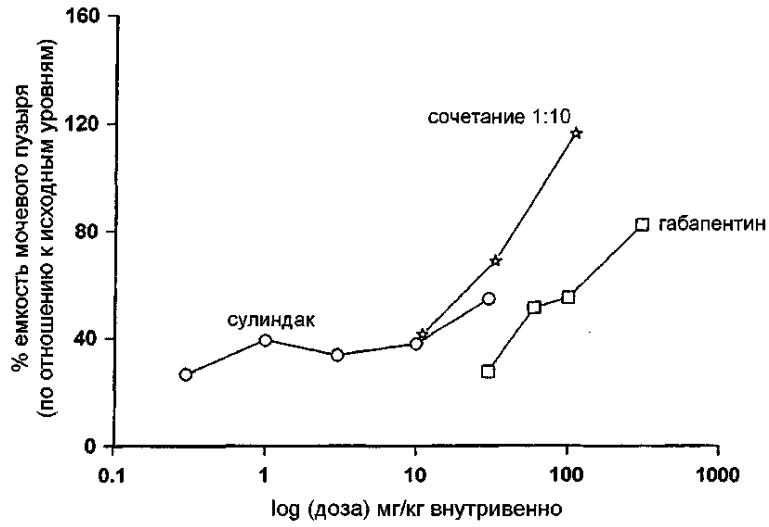
Фиг. 10

Цитометрия в анестезированной крысе с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



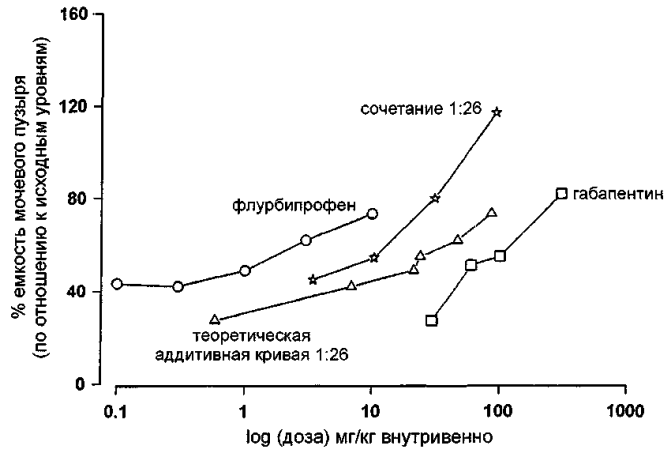
Фиг. 11

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



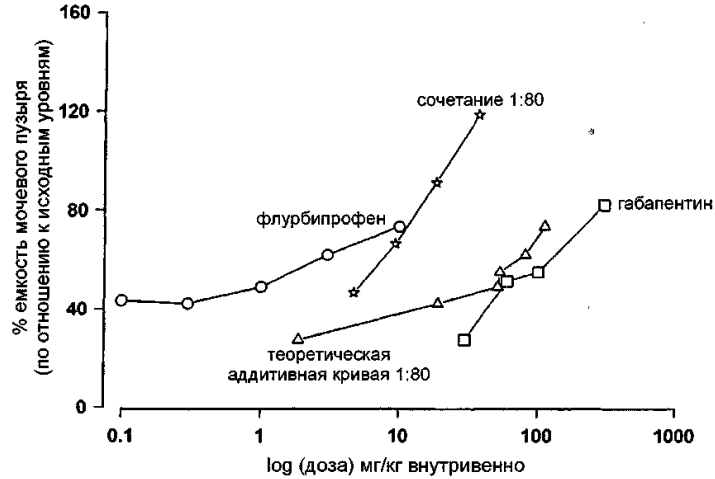
Фиг. 12

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



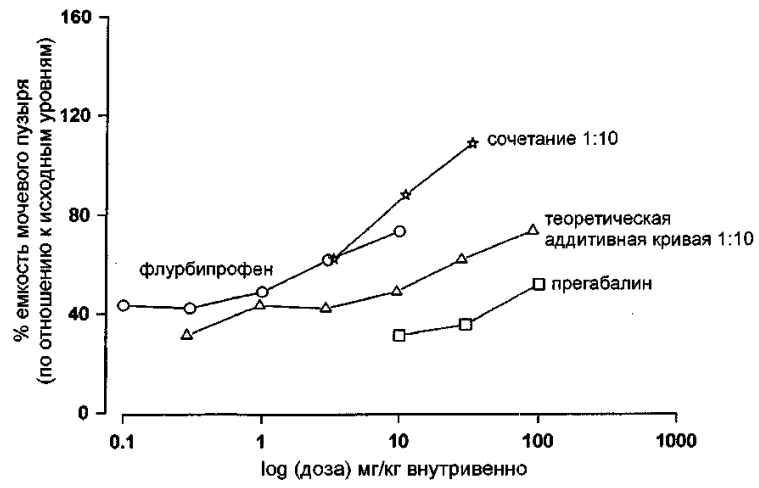
Фиг. 13

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



Фиг. 14

Цитометрия в анестезированной крысе  
с заполнением мочевого пузыря уксусной кислотой



Фиг. 15

