

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014103542/15, 13.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.07.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.07.2011 US 61/507,686

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2015 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 27.03.2016 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004010934 A2, 05.02.2004 формулу и описание: с. 3 строки 10-22, с. 5 строки 9-29, с. 6 строка 4 - с. 8 строка 14. KATHLEEN DOHENY. "Sex, exercise and stress incontinence". 15 May 2010 (2010-05-15). Найдено в Google: <http://www.webmd.boots.com/urinary-incontinence/features/sex-workouts-stress-incontinence>, р. 1-3. US 2004180065 A1, 16.09.2004. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.02.2014

(86) Заявка РСТ:  
US 2012/046720 (13.07.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/010100 (17.01.2013)Адрес для переписки:  
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов и партнеры"

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ, СВЯЗАННОГО С ПОЛОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение касается способа лечения климактурии у пациента, нуждающегося в этом, включающий: а) введение терапевтически эффективного количества ботулотоксина в мочевой пузырь пациента и б) введение терапевтически эффективного количества

(72) Автор(ы):  
БРИН Митчелл Ф. (US)(73) Патентообладатель(и):  
АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

2 5 7 8 4 7 5 C 2

R U

R U 2 5 7 8 4 7 5 C 2

антихолинергического лекарства пациенту, обеспечивая посредством этого лечение климактурии, причем климактурия возникает после хирургической операции. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 10 пр.

(56) (продолжение):

WO 2008030638 A2, 13.03.2008. ISAO HARA et al. Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. The journal of urology. Vol. 169, 2045-2048, June 2003. BRIGITTE SCHURCH M.D., DANIEL M. SCHMID, M.D., MANFRED STIHLRER, M.D. Treatment of Neurogenic Incontinence with Botulinum Toxin A. The New England Journal of Medicine. March 2, 2000, Volume 342 Number 9.

R U 2 5 7 8 4 7 5 C 2

R U 2 5 7 8 4 7 5 C 2

R U 2 5 7 8 4 7 5 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU<sup>(11)</sup> 2 578 475<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
A61P 13/00 (2006.01)  
A61K 38/48 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2014103542/15, 13.07.2012

(24) Effective date for property rights:  
13.07.2012

Priority:

(30) Convention priority:  
14.07.2011 US 61/507,686

(43) Application published: 20.08.2015 Bull. № 23

(45) Date of publication: 27.03.2016 Bull. № 9

(85) Commencement of national phase: 14.02.2014

(86) PCT application:  
US 2012/046720 (13.07.2012)

(87) PCT publication:  
WO 2013/010100 (17.01.2013)

Mail address:  
191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i  
partneriya"

(72) Inventor(s):  
BRIN Mitchell F. (US)

(73) Proprietor(s):  
ALLERGAN, INC. (US)

(54) METHODS OF TREATING INCONTINENCE ASSOCIATED WITH SEXUAL ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns a method of treating climacturia in a patient in need thereof, involving: a) administering a therapeutically effective amount of botulinum toxin into the patient's bladder and b) administering a therapeutically effective amount

of an anticholinergic agent into the patient thereby making it possible to treat climacturia following surgical intervention.

EFFECT: higher effectiveness of the method.  
10 cl, 10 ex

R U 2 5 7 8 4 7 5 C 2

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет, согласно Кодексу законов США, раздел 35, §119(e), на основании предварительной заявки на патент США с серийным №61/507686, поданной 14 июля 2011 года, которая включена в настоящий

5 документ путем ссылки в полном объеме.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения недержания с использованием ботулотоксинов и других терапий.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Недержание, связанное с половой активностью, охватывает несколько форм, включая недержание, связанное с оргазмом, и климактурию, и может включать недержание на различных этапах полового акта, например, при проникновении, во время половых сношений или при оргазме. Это состояние может быть связано с расстройствами, включая гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) и нейрогенную 10 сверхактивность мышцы-сжимателя (НСМС), и ему уделяется растущее внимание в медицинской литературе. Кроме того, оно может существенно ухудшать половое удовлетворение у людей, страдающих им (как у мужчин, так и у женщин), и их партнеров. Некоторые мужчины страдают от проявления недержания, связанного с половой активностью, после операции на простате, такой как радикальная простатэктомия (РП; 15 удаление простаты) или брахитерапия.

[0004] Рак простаты представляет собой второй по распространенности диагностируемый рак у мужчин в Соединенных Штатах Америки, насчитывающий около 33% новых случаев рака, и занимает третье место среди причин смерти мужчин, связанной с раком. С РП связаны несколько обусловленных хирургическим 20 вмешательством осложнений, включая недержание и половую дисфункцию. Природа и степень половой дисфункции после РП может широко варьироваться, включая эректильную дисфункцию, снижение либидо, изменение оргазма (аноргазмия, уменьшенная оргазмическая интенсивность, дисоргазмия и связанное с оргазмом недержание) и снижение полового удовлетворения. Abouassaly с коллегами (Abouassaly 25 R, Lane B, Lakin M, Klein E, Gill I. Ejaculatory incontinence after radical prostatectomy: a review of 26 cases. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; 17-20 ноября, 2005 год; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк. Реферат 1) описали свои открытия, обнаруженные у мужчин, страдающих климактурией после радикальной простатэктомии. Среди 220 прошедших оценку пациентов, 26 мужчин испытывали истечение мочи 30 практически только во время оргазма. Средний возраст этих пациентов составил 62 года. Объем истечения мочи у пациентов составил от 3 до 120 мл (по собственной оценке пациента) во время оргазма. Авторы предположили, что встречаемость эякуляторного недержания достаточно высока, чтобы считаться частью стандартной оценки после простатэктомии. В исследовании 42 мужчин, выполненном в 2006 году, через два года 35 после РП, 68% отметили наличие климактерии. Сорок восемь процентов почувствовали, что это доставляет им существенное беспокойство. В исследовании 475 пациентов, выполненном в 2007 году, 20% отметили недержание, связанное с половой активностью, после радикальной операции на органах таза. Мужчины более вероятно испытывали его в первые двенадцать месяцев после хирургии, чем позже. Общие способы лечения 40 недержания, связанного с половой активностью, включают опорожнение мочевого пузыря перед половым актом и использование при половых сношениях презерватива. Следовательно, необходимы улучшенные способы лечения.

[0005] Мужчины могут также проявлять форму стрессового недержания после РП,

причем недержание может возникать во время половых сношений и продолжаться в течение оргазма.

[0006] У женщин недержание, связанное с половой активностью, может быть связано с гиперактивностью детрузора, обусловленной гиперактивным мочевым пузырем

5 (ГМП), или с нейрогенной сверхактивностью мышцы-сжимателя (НСМС): в одном исследовании было обнаружено, что оргазм может приводить к несдерживаемому сокращению детрузора. Это связано также с эякуляцией женщины в отсутствие ГМП (Cartwright, 2007) или другой уродинамической патологией. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что недержание, связанное с половой активностью, может

10 быть связано со стрессом или недержанием сфинктера. Такое недержание, как в случае с мужчинами, может возникать в любое время от времени до проникновения до времени после оргазма.

[0007] Коитальное недержание (КН) представляет собой истечение мочи, которое происходит во время проникновения или оргазма, и может возникать с половым

15 партнером или при мастурбации. Оно отмечено у 10%-24% сексуально активных женщин с расстройствами тазового дна, при этом КН может быть все еще плохо освещенной проблемой, поскольку половая или мочевая дисфункция не может часто или охотно обсуждаться из-за смущения пациента или врача. К сожалению, КН может оказывать негативное воздействие на качество жизни (КЖ) и сексуальность. Женщины редко

20 добровольно отмечают его, лишь 3% женщин самостоятельно отмечают половые расстройства, включая КН; и даже при прямом опросе лишь 20% подтвердили его. Ухудшение КЖ из-за КН очень сильно. Сексуально активные женщины с КН отмечали более низкое КЖ, чем женщины без него.

[0008] Коитальное недержание подразделяют на два подтипа на основании времени 25 возникновения истекания мочи: недержание при проникновении и недержание при оргазме. Каждое из них имеет различные патофизиологические причины. В исходной группе из 79 пациентов с КН две трети испытывали КН при проникновении и одна треть - при оргазме. После уродинамического исследования КН при проникновении 30 тесно коррелировало со стрессовым недержанием, тогда как КН при оргазме тесно коррелировало с гиперактивностью детрузора. В более крупной группе из 132 женщин проведенное позднее исследование подтвердило это открытие, что большинство женщин, 63%, испытывают КН при проникновении и 37% - при оргазме.

[0009] Ботулотоксин типа А представляет собой самый смертельный природный 35 биологический агент, известный человечеству. LD<sub>50</sub> у мышей составляет около 50 пикограмм ботулотоксина типа А (имеется в продаже у компании Allergan, Inc., Ирвайн, штат Калифорния, под торговым названием BOTOX<sup>®</sup>). Одна единица (Е) ботулотоксина определяется как LD<sub>50</sub> при внутрибрюшинной инъекции самкам мышей Swiss Webster весом по 18-20 грамм. Описаны семь иммунологически различных ботулинических 40 нейротоксинов, они представляют собой соответственно серотипы ботулинического нейротоксина A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F и G, каждый из которых отличается нейтрализацией типоспецифическими антителами. Различные серотипы ботулотоксина варьируются по животным видам, на которые они действуют, и по тяжести и продолжительности паралича, который они вызывают. Ботулотоксины очевидно связываются с высокой 45 аффинностью с холинергическими двигательными нейронами, транслоцируются в нейрон и блокируют высвобождение ацетилхолина.

[0010] Ботулотоксины используют в клинических условиях для лечения 50 нейромышечных расстройств, характеризующихся гиперактивными скелетными

мышцами. Ботулотоксин типа А одобрен Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для лечения блефароспазма, страбизма, одностороннего лицевого спазма, дистонии мышц шеи и мигреневых головных болей. Ботулотоксин типа В также одобрен FDA для лечения дистонии мышц шеи. Клиническое 5 действие периферического внутримышечного ботулотоксина типа А обычно наблюдают в течение одной недели после инъекции. Стандартная продолжительность симптоматического облегчения от однократной внутримышечной инъекции ботулотоксина типа А составляет около трех месяцев.

[0011] Было описано, что ботулотоксин типа А используют в клинических условиях

10 следующим образом:

[0012] около 75-125 Е (Е) BOTOX® на одну внутримышечную инъекцию (несколько мышц) для лечения дистонии мышц шеи;

15 [0013] 5-10 Е BOTOX® на одну внутримышечную инъекцию для лечения межбровных морщин (межбровных бороздок) (5 Е инъецируют внутримышечно в мышцу гордецов, и 10 Е инъецируют внутримышечно в каждую мышцу, сокращающую бровь);

[0014] около 30-80 Е BOTOX® для лечения констипации внутрисфинктерной инъекции в пуборектальную мышцу;

20 [0015] около 1-5 Е на одну мышцу при внутримышечной инъекции BOTOX® для лечения блефароспазма путем инъекции в боковую предтарзальную круговую мышцу глаза верхнего века и боковую предтарзальную круговую мышцу глаза нижнего века;

25 [0016] для лечения страбизма, в экстракулярные мышцы внутримышечно инъецируют около 1-5 Е BOTOX®, инъецируемое количество варьируется в зависимости от размера мышцы, подлежащей инъекции, и заданной степени паралича этой мышцы (то есть заданной степени диоптерной коррекции);

[0017] для лечения спазма верхнего века после инсульта при помощи

внутримышечных инъекций BOTOX® в пять различных мышц-сгибателей верхнего века, следующим образом:

30 [0018] (a) сгибатель digitorum profundus: 7,5 Е - 30 Е

[0019] (b) сгибатель digitorum sublimis: 7,5 Е - 30 Е

[0020] (c) сгибатель carpi ulnaris: 10 Е - 40 Е

[0021] (d) сгибатель carpi radialis: 15 Е - 60 Е

[0022] (e) двуглавая мышца плеча: 50 Е - 200 Е.

35 [0023] Каждая из пяти указанных мышц инъецируется в ходе одного сеанса лечения, так что пациент получает от 90 Е до 360 Е BOTOX® в мышцы-сгибатели верхнего века путем внутримышечной инъекции в ходе каждого сеанса лечения.

40 [0024] Для лечения мигрени было показано, что перикраниальная (симметрично в гладилярные, лобные и височные мышцы) инъекция BOTOX® дает существенную пользу в качестве профилактического лечения, по сравнению с носителем, по результатам измерения уменьшения масштабов частоты мигрени, максимальной тяжести, связанной с рвотой, и неотложного применения лекарственных средств в течение трехмесячного периода после инъекции 25 Е.

45 [0025] Кроме того, внутримышечное введение ботулотоксина используют при лечении тремора у пациентов с болезнью Паркинсона, хотя было описано, что эти результаты не являются впечатляющими. Marjama-Jyons, J., et al., Tremor-Predominant Parkinson's Disease, Drugs & Aging 16 (4); 273-278: 2000.

[0026] Помимо фармакологического действия при периферическом расположении

ботулотоксины могут также обладать ингибирующими эффектами в центральной нервной системе. В работе Weigand et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1976; 292, 161-165, и Habermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1974; 281, 47-56, показано, что ботулотоксин может подниматься в спинальную область по

5 ретроградному транспорту.

[0027] Ботулотоксин был также предложен для лечения ринореи, интенсивного потения и других расстройств, опосредованных вегетативной нервной системой (патент США №5766605), тензионной головной боли (патент США №6458365), мигреневой головной боли 10 (патент США №5714468), послеоперационной боли и висцеральной боли (патент США №6464986), лечения боли интраспинальным введением токсина (патент США №6113915), болезни Паркинсона и других заболеваний с компонентом двигательного расстройства, путем внутричерепного введения токсина (патент США №6306403), роста волос и укрепления волос (патент США №6299893), псориаза и дерматита (патент США №5670484), травмированных мышц (патент США №6423319), 15 различных типов рака (патент США №6139845), панкреатических расстройств (патент США №6143306), расстройств гладкой мускулатуры (патент США №5437291, включая инъекцию ботулотоксина в верхний и нижний пищеводный, пилорический и анальный сфинктеры), расстройств простаты (патент США №6365164), воспаления, артрита и подагры (патент США №6063768), детского церебрального паралича (патент США 20 №6395277), расстройств внутреннего уха (патент США №6265379), расстройств щитовидной железы (патент США №6358513), расстройств паращитовидной железы (патент США №6328977). Кроме того, известны имплантаты с контролируемым высвобождением токсина (см., например, патенты США №6306423 и 6312708).

[0028] Адренергические нервы высвобождают норэpineфрин в качестве

25 нейротрансмиттера для симпатической нервной системы. Симпатическая нервная система активирует и готовит организм к энергичной мышечной активности, стрессу и критическим ситуациям. Адренергические лекарства напрямую стимулируют адренергические нервы, имитируя действие норэpineфрина, или косвенно, стимулируя высвобождение норэpineфрина. Адренергический агент представляет собой лекарство 30 или другое вещество, которое действует аналогично или точно так же, как эpineфрин (адреналин). Следовательно, он представляет собой разновидность симпатомиметического агента. Альтернативно, он может относиться к чему-либо, восприимчивому к эpineфрину или родственным субстанциям, таким как биологический рецептор (в частности, адренергические рецепторы).

35 [0029] Адренергические агонисты стимулируют ответ адренергических рецепторов. Существует пять категорий адренергических рецепторов:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$ , и агонисты варьируются по специфичности для этих рецепторов и могут быть классифицированы соответствующим образом. Однако существуют также другие механизмы адренергического агонизма. Эpineфрин и норэpineфрин представляют собой 40 эндогенные гормоны широкого спектра действия. Более селективные агонисты более пригодны в фармакологии.

45 [0030] Существует огромное множество лекарств, которые могут влиять на адренергические рецепторы. Каждое лекарство обладает собственной рецепторной специфичностью, что обеспечивает ему уникальное фармакологическое действие. Другие лекарства влияют на механизмы поглощения и хранения адренергических катехоламинов, продлевая их действие. Агенты, которые работают совместно с адренергическими рецепторами и активируют их, включают альфа- и бета-адренергические агонисты. Агенты, которые увеличивают нейротрансмиссию в

эндогенных химических веществах, таких как эpineфрин и норэpineфрин, включают амфетамины, кокаин, метилендиоксиметамфетамин (МДМА), тирамин, никотин, кофеин и метилфенидат. Агенты, которые демонстрируют свойства обоих из этих способов, включают эфедрин и псевдоэфедрин.

5 [0031] В настоящее время не хватает адекватных способов лечения недержания, связанного с половой активностью, поэтому необходимы долговечные, минимально инвазивные способы лечения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0032] Варианты реализации настоящего изобретения включают способы лечения недержания, включая недержание мочи, связанного с половой активностью, при помощи ботулотоксина. В вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, страдающих также гиперактивностью датрузора, такой как, например, ГМП или НСМС, или тому подобными. В вариантах реализации ГМП или НСМС могут быть зависящими от состояния, то есть присутствовать, например, только 10 при проникновении или оргазме, или тому подобном. В вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, страдающих также стрессовым недержанием. В некоторых вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В некоторых вариантах реализации 15 лечения недержания может включать лечение мужчин, не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после оргазма. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после проникновения. В вариантах реализации ботулотоксин вводят, например, в мочевой пузырь или тому подобное. В вариантах 20 реализации указанный токсин вводят, например, инъекцией, или трансдермально, или инсталляцией, или тому подобными способами.

[0033] Варианты реализации включают способ лечения недержания после хирургической операции, связанного с половой активностью, который включает введение терапевтически эффективного количества ботулотоксина пациенту, 25 нуждающемуся в этом, посредством этого обеспечивая лечение недержания, связанного с половой активностью. В вариантах реализации недержание, связанное с половой активностью, возникает после хирургической операции, такой как, например, для лечения расстройства простаты. В вариантах реализации хирургическая операция выбрана из группы, состоящей из радикальной простатэктомии, лапароскопической 30 радикальной простатэктомии, трансуретральной резекции простаты, трансуретральной микроволновой терапии, трансуретральной игольной абляции и криохирургии. В вариантах реализации ботулотоксин вводят, например, в простату, мочевой пузырь или их комбинацию, или тому подобное. В вариантах реализации указанный токсин вводят, например, инъекцией, или трансдермально, или инстилляцией, например, в 35 мочевой пузырь, или тому подобными способами. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после оргазма. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после проникновения.

[0034] Варианты реализации включают способ предупреждения недержания после хирургической операции, связанного с половой активностью, который включает 40 введение терапевтически эффективного количества ботулотоксина пациенту, нуждающемуся в этом, посредством этого обеспечивая предупреждение недержания, связанного с половой активностью. В вариантах реализации недержание, связанное с половой активностью, возникает после хирургической операции, такой как, например,

для лечения расстройства простаты. В вариантах реализации хирургическая операция выбрана из группы, состоящей из радикальной простатэктомии, лапароскопической радикальной простатэктомии, трансуретральной резекции простаты, трансуретральной микроволновой терапии, трансуретральной игольной абляции и криохирургии. В

- 5 вариантах реализации ботулотоксин вводят, например, в простату, мочевой пузырь или их комбинацию, или тому подобное. В вариантах реализации указанный токсин вводят, например, инъекцией, или трансдермально, или инсталляцией, например, в мочевой пузырь, или тому подобными способами. В вариантах реализации пациенту вводят ботулотоксин во время, выбранное из группы, состоящей из времени до операции, 10 во время операции, после операции, и их комбинаций. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после оргазма. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после проникновения.

[0035] В вариантах реализации настоящего изобретения, ботулотоксин выбран из группы, состоящей из типов А, В, С, D, Е и G.

- 15 [0036] Варианты реализации настоящего изобретения включают способы лечения недержания, включая недержание мочи, связанного с половой активностью, с использованием ботулотоксина в комбинации, например, с лекарством которое влияет на тонус мочевого пузыря или мышцу сфинктера, такую как мочевой сфинктер. В вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с 20 климактурией, страдающих также гиперактивностью детрузора, такой как, например, ГМП или НСМС, или тому подобными. В вариантах реализации ГМП или НСМС могут быть зависящими от состояния, то есть присутствовать, например, только при проникновении или оргазме или тому подобном. В вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, страдающих также 25 стрессовым недержанием. В некоторых вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В некоторых вариантах реализации лечение недержания может включать лечение мужчин, не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В вариантах реализации недержание 30 может возникать до, во время или после оргазма. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после проникновения. В вариантах реализации ботулотоксин в комбинации с лекарством, которое влияет на тонус мышцы сфинктера, вводят, например, в мочевой пузырь или тому подобное. В вариантах реализации указанный токсин вводят, например, инъекцией, или трансдермально, или инсталляцией, 35 или тому подобными способами.

- [0037] Варианты реализации настоящего изобретения включают способы лечения недержания, включая недержание мочи, связанного с половой активностью, с использованием лекарства, которое влияет на тонус мочевого пузыря или мышцу сфинктера, такую как мочевой сфинктер. В вариантах реализации лечение недержания 40 может включать лечение женщин с климактурией, страдающих также гиперактивностью детрузора, такой как, например, ГМП или НСМС или тому подобными. В вариантах реализации ГМП или НСМС могут быть зависящими от состояния, то есть присутствовать, например, только при проникновении или оргазме или тому подобном. В вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с 45 климактурией, страдающих также стрессовым недержанием. В некоторых вариантах реализации лечение недержания может включать лечение женщин с климактурией, не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В некоторых вариантах реализации лечение недержания может включать лечение мужчин,

не проявляющих одновременно расстройств мочевого пузыря или мочеиспускания. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после оргазма. В вариантах реализации недержание может возникать до, во время или после проникновения. В вариантах реализации ботулотоксин в комбинации с лекарством,

5 которое влияет на тонус мышцы сфинктера, вводят, например, в мочевой пузырь или тому подобное. В вариантах реализации указанный токсин вводят, например, инъекцией, или трансдермально, или инстилляцией, или тому подобными способами.

[0038] В вариантах реализации лекарство, которое влияет на тонус мышцы сфинктера, может быть, например, антихолинергическим или эндогенным, таким как альфа- или 10 бета-адренергические агонисты, или амфетамины, кокаин, метилендиоксиметамфетамин (МДМА), тирамин, никотин, кофеин и метилфенидат. В вариантах реализации лекарство, которое влияет на тонус мочевого пузыря или мышцы сфинктера, может быть любым лекарством, которое расслабляет гладкие мышцы в желудочно-кишечном тракте, или 15 расслабляет мышцы мочевого пузыря, или увеличивает сокращение сфинктера мочевого пузыря. Например, SUDAFED® содержит активный ингредиент псевдоэфедрин и относится к семейству безрецептурных противоотечных средств, выпускаемых компанией McNeil Laboratories (подразделение Johnson & Johnson) для продажи в Австралии, Новой Зеландии, Канаде, Ирландии, Южной Африке, Великобритании и Соединенных Штатах Америки. Это лекарство демонстрирует антихолинергическое 20 действие и, следовательно, пригодно для применения в вариантах реализации настоящего изобретения. Другие антихолинергетики, пригодные для применения в вариантах реализации настоящего изобретения, включают оксибутинин (Дитропан), толтеродин (Детрол), дарифенацин (Энаблекс), фезотеродин (Товиаз), солифенацин (Везикар) и трострий (Санктюра).

25 [0039] Другие лекарства, которые могут быть использованы в вариантах реализации настоящего изобретения, включают Имипрамин и Дулоксетин.

#### ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

[0040] Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность и представляет улучшенные способы лечения недержания, связанного с половой активностью. В 30 некоторых вариантах реализации способы включают стадию локального нанесения нейротоксина (например, ботулотоксина типа А и/или других типов), по меньшей мере, на один анатомический участок. В некоторых вариантах реализации доза неротоксина, подлежащего введению, эквивалентна от около 1 Е до около 500 Е ботулотоксина типа А. В некоторых вариантах реализации способ введения может быть системным, таким 35 как, например, внутривенным, или локальным, таким как, например, инъекцией в простату или мочевой пузырь, или их комбинацию, путем имплантации, в композиции для местного применения, инстилляцией или тому подобными.

[0041] В одном аспекте настояще изобретение включает способ лечения недержания, связанного с половой активностью, у пациентов, которые страдают также 40 гиперактивностью детрузора, такой как, например, ГМП или НСМС, или тому подобной, который включает введение эффективного количества композиции ботулотоксина на поверхность или в ткань пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации, например, композиция ботулотоксина содержит ботулотоксин, инкапсулированный в фосфолипидные мицеллы, и/или один или более первичных 45 стабилизаторов, и/или один или более усилителей проницаемости кожи. В одном примере инсталлируют 50 Е, или 75 Е, или 100 Е, или 150 Е, или 200 Е, или 300 Е, или 400 Е ботулотоксина типа А в мочевой пузырь пациента, страдающего недержанием, связанным с половой активностью, причем указанный пациент страдает также

гиперактивностью детрузора. В альтернативных вариантах реализации инъекцией вводят 50 Е, или 75 Е, или 100, Е или 150 Е, или 200 Е, или 300 Е, или 400 Е ботулотоксина типа А в мочевой пузырь пациента, страдающего недержанием, связанным с половой активностью, причем указанный пациент страдает также гиперактивностью детрузора.

5 [0042] В одном аспекте настоящее изобретение включает способ лечения послеоперационного недержания, связанного с половой активностью, такого как, например, после РП, который включает введение эффективного количества композиции ботулотоксина на поверхность или в ткань пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации, например, композиция ботулотоксина содержит ботулотоксин, 10 инкапсулированный в фосфолипидные мицеллы, и/или один или более первичных стабилизаторов, и/или один или более усилителей проницаемости кожи. В некоторых вариантах реализации, например, такое лечение может включать введение ботулотоксина в простату, например, инъекцией, местным нанесением или тому подобным.

15 [0043] В одном аспекте настоящее изобретение включает способ предупреждения послеоперационного недержания, связанного с половой активностью, такого как, например, после РП, который включает введение эффективного количества композиции ботулотоксина на поверхность или в ткань пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации например, композиция ботулотоксина содержит ботулотоксин, инкапсулированный в фосфолипидные мицеллы, и/или один или более первичных 20 стабилизаторов, и/или один или более усилителей проницаемости кожи. В некоторых вариантах реализации например, такое лечение может включать введение ботулотоксина в простату, например, инъекцией, местным нанесением или тому подобным.

[0044] Определения

[0045] В настоящем документе применяются следующие определения.

25 [0046] «Около» означает плюс или минус десять процентов значения с такой оговоркой.

30 [0047] «Облегчение» означает уменьшение или предотвращение возникновения симптома, связанного с недержанием, связанным с половой активностью. Так, облегчение включает некоторое уменьшение, существенное уменьшение, практически полное уменьшение или полное уменьшение симптома, связанного с недержанием, 35 связанным с половой активностью. Облегчающий эффект может клинически не проявляться в течение 1-7 дней после введения ботулотоксина пациенту.

35 [0048] «Ботулотоксин» означает ботулинический нейротоксин как в виде чистого токсина (то есть молекулы весом около 150 кДа), так и в виде комплекса (то есть комплекса весом от около 300 до около 900 кДа, содержащего молекулу нейротоксина и одну или более связанных нетоксических молекул), и не включает ботулотоксины, которые не являются нейротоксинами, такие как цитотоксические ботулотоксины С2 и С3, но включает рекомбинантно полученные, гибридные, модифицированные и химерные ботулотоксины.

40 [0049] «Лекарство, которое обладает действием на тонус мочевого пузыря или мышцы сфинктера» означает любое лекарство, соединение или молекулу, которая может влиять на напряжение мышцы мочевого пузыря или мышцы сфинктера, такой как мочевой сфинктер.

45 [0050] «Эффективное количество», в отношении нейротоксина, означает, что указанное количество нейротоксина, как правило, достаточно для воздействия на заданное изменение у субъекта. В некоторых вариантах реализации нейротоксин может быть введен в количестве от около 0,01 Е/кг до около 35 Е/кг, а симптомы состояния могут быть существенно облегчены в течение от около 1 месяца до около 27 месяцев,

например, от около 1 месяца до около 6 месяцев.

[0051] «Улучшенная функция пациента» означает улучшение, измеренное такими факторами, как уменьшенная боль, сокращенное время, проводимое в постели, уменьшенное истечение мочи при оргазме, улучшенная способность передвигаться после операции, более здоровая осанка, более разнообразный образ жизни и/или заживление, обеспечиваемое нормальным мышечным тонусом. Улучшенная функция пациента синонимична с улучшенным качеством жизни (КЖ). КЖ может быть оценено, например, при помощи известных способов оценки здоровья SF-12 или SF-36. SF-36 оценивает физическое и умственное здоровье пациента в восьми областях физического функционирования, поведенческие ограничения из-за физических проблем, социальное функционирование, физическую боль, общее состояние умственных способностей, поведенческие ограничения из-за эмоциональных проблем, жизнеспособность и общее восприятие здоровья. Полученные оценки могут быть сравнены с опубликованными значениями, доступными для различных общих групп и групп пациентов.

[0052] «Недержание» означает несдерживаемое высвобождение жидкости организма, не ограничиваясь мочой.

[0053] «Недержание, связанное с половой активностью» означает несдерживаемое высвобождение жидкости организма, не ограничиваясь мочой, при половой активности.

[0054] «Локальное введение» или «местное введение» означает прямое введение в определенную область, такое как, например, инъекцией, инсталляцией, имплантацией или локальным нанесением, таким как, например, с использованием микроэмulsionных кремов или композиций для местного применения. Локальное введение исключает системные способы введения, такие как внутривенное или пероральное введение.

[0055] «Половая активность» означает любой акт, относящийся к сексу, включая, например, предварительные ласки, проникновение, половые сношения, оральный секс и так далее.

[0056] «Лечение» означает облегчение (или исключение), по меньшей мере, одного симптома, связанного с климактурией, такого как недержание, временное или постоянное.

[0057] «Урогенитальная патология» означает любое состояние, вызывающее урологический эффект, такое как ГМП, НСМС, стрессовое недержание, недержание сфинктера и так далее.

[0058] Фармацевтические композиции, рассмотренные в настоящем изобретении, включают фармацевтические композиции, предназначенные для местного и локального действия.

[0059] В некоторых вариантах реализации термин «локальный», используемый в настоящем документе, относится к применению композиции, описанной в настоящем документе, внедренной в соответствующий фармацевтический носитель. Соответственно, такие местные композиции включают такие фармацевтические формы, в которых

соединение наносят наружным применением путем прямого контакта с поверхностью кожи, подлежащей лечению. Стандартные фармацевтические формы для этой цели включают мази, линименты, кремы, шампуни, лосьоны, пасты, гели, спреи, аэрозоли и тому подобные и могут быть нанесены в виде пластырей или пропитанных повязок, в зависимости от части тела, подлежащей лечению. Термин «мазь» охватывает

композиции (включая кремы), имеющие масляную, водорастворимую и эмульсионную основу, например петролатум, ланолин, полиэтилингликоли, а также их смеси. В некоторых вариантах реализации термин «локальный», используемый в настоящем документе, относится к применению композиции, пригодной для инстилляции,

процедуры, в которой жидкость вводят в полость или проход тела и оставляют в течение определенного периода времени, а затем вымывают или сливают ее. Эту процедуру выполняют для воздействия на ткани указанной области определенного раствора, для нагревания или охлаждения или для воздействия лекарства или вещества, содержащегося в растворе. В некоторых вариантах реализации композиция может быть нагрета или охлаждена перед инстилляцией.

[0060] Композиции могут быть нанесены однократно или многократно с регулярными или нерегулярными интервалами в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах реализации композиции настоящего изобретения могут быть нанесены локально на участок тела, подлежащий лечению. В некоторых вариантах реализации композиции настоящего изобретения могут быть введены системно, как, например, внутривенно.

[0061] Для локального применения, композиции могут быть составлены в виде водных растворов, кремов, мазей или масел, демонстрирующих физиологически приемлемую осмолярность при добавлении фармацевтически приемлемых буферов и солей. Такие композиции могут содержать или не содержать, в зависимости от дозатора, консерванты, такие как хлорид бензалкония, хлоргексидин, хлорбутанол, парагидроксибензойная кислота и соли фенилртути, такие как нитрат, хлорид, ацетат и борат, или антиоксиданты, а также добавки, такие как ЭДТК, сорбит, борная кислота и так далее, в качестве добавок. Более того, водные растворы, в частности, могут содержать агенты для увеличения вязкости, такие как полисахариды, например метилцеллюлозу, муко полисахариды, например гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, или многоатомные спирты, например поливиниловый спирт. Также могут быть использованы различные гели и матрицы с медленным высвобождением, а также растворимые и нерастворимые глазные вставки, например, основанные на веществах, образующих *in-situ* гели. В зависимости от конкретной рецептуры и используемого соединения могут быть использованы различные количества лекарства и различные режимы дозирования.

[0062] Нейротоксины настоящего изобретения могут быть введены любым пригодным способом. В одном варианте реализации настоящего изобретения ботулотоксин вводят инъекцией. Такая инъекция может быть введена в любую пораженную область. Например, нейротоксин может быть введен уретроскопической инъекцией в простату, например, 100 Е при однократном или многократном вводе дозы, или 200 Е при однократном или многократном вводе дозы, или 300 Е при однократном или многократном вводе дозы, или 400 Е при однократном или многократном вводе дозы, или тому подобные. В некоторых вариантах реализации нейротоксин вводят инъекцией каждые три недели, или каждые четыре недели, или каждые пять недель, или с меньшими или большими интервалами, или с подобными интервалами, до достижения терапевтического эффекта, или в количестве до около 2500 Е, или до около 3000 Е, или до около 3500 Е или более, или тому подобное.

[0063] Ботулотоксины для применения в соответствии с настоящим изобретением могут храниться в лиофилизированной, высушенной в вакууме форме, в контейнерах под вакуумным давлением или в виде устойчивых жидкостей. Перед лиофилизацией ботулотоксин может быть смешан с фармацевтически приемлемыми формообразующими средствами, стабилизаторами и/или носителями, такими как альбумин.

Лиофилизованный материал может быть восстановлен солевым раствором или водой для создания раствора или композиции, содержащей ботулотоксин, подлежащей введению пациенту.

[0064] Иллюстративные, имеющиеся в продаже композиции, содержащие ботулотоксин, включают, но не ограничиваясь этим, BOTOX® (ботулотоксин типа А, комплекс нейротоксина с человеческим сывороточным альбумином и хлоридом натрия), имеющийся в продаже у компании Allergan, Inc., Ирвайн, штат Калифорния, в пробирках по 100 Е, в виде лиофилизированного порошка для восстановления перед

использованием с 0,9% хлоридом натрия), DYSMINT® (ботулин типа A Clostridium, гемагглютининовый комплекс токсина с человеческим сывороточным альбумином и лактозой в композиции, доступной в продаже у компании Ipsen Limited, Беркшир, Великобритания, в виде порошка для восстановления перед применением с 0,9% хлоридом натрия), который может быть использован в дозе, превышающей количества BOTOX®, представленные в настоящем документе для каждого случая, от около 3 до около 4 раз, и MYOBLOC® (раствор для инъекций, содержащий ботулотоксин типа В, человеческий сывороточный альбумин, сукцинат натрия и хлорид натрия при рН около 5,6, имеющейся в продаже у компании Solstice Neurosciences, Inc., Южный Сан-Франциско, штат Калифорния), который может быть использован в дозе, превышающей количества BOTOX®, представленные в настоящем документе для каждого случая, от около 30 до около 50 раз, как известно в данной области. XEOMIN® (композиция ботулотоксина типа А весом 150 кДа, имеющаяся в продаже у компании Merz Pharmaceuticals, Потсдам, Германия) представляет собой другой пригодный нейротоксин, который может быть использован в дозе, превышающей количества BOTOX®, представленные в настоящем документе для каждого случая, от около 1 до около 2 раз.

[0065] В дополнительных вариантах реализации в каждый участок вводят не менее чем около 10 Е и не более чем около 400 Е BOTOX®; или не менее чем около 30 Е и не более чем около 1600 Е DYSMINT®; или не менее чем около 250 Е и не более чем около 20000 Е MYOBLOC® за один сеанс лечения пациента.

[0066] В следующих вариантах реализации в каждый участок вводят не менее чем около 20 Е и не более чем около 300 Е BOTOX®; или не менее чем около 60 Е и не более чем около 1200 Е DYSMINT®; или не менее чем около 1000 Е и не более чем около 15000 Е MYOBLOC® за один сеанс лечения пациента.

[0067] Хотя указанная композиция может содержать лишь один тип ботулотоксина, такой как, например, тип А, в качестве активного ингредиента, другие терапевтические композиции могут содержать два или более типов ботулотоксина. Например, композиция, вводимая пациенту, может содержать ботулотоксин типа А и ботулотоксин типа В или подобный. Введение одной композиции, содержащей два различных нейротоксина, может обеспечивать более низкую эффективную концентрацию каждого из нейротоксинов, чем при введении пациенту одного нейротоксина, обеспечивая при этом заданное терапевтическое действие. Композиция, введенная пациенту, может также содержать другие фармацевтически активные ингредиенты, такие как, например, модуляторы белкового рецептора или ионного канала, или тому подобные, в комбинации с нейротоксином или нейротоксинами.

[0068] В некоторых вариантах реализации композиции настоящего изобретения могут содержать эндопептидазы перенаправленного действия; молекулы, полученные заменой природного связывающего домена клостридиального токсина на направляющий домен,

демонстрирующий селективную связывающую активность с рецептором неклостридиального токсина, присутствующего в рассматриваемой клетке. Такие модификации связывающего домена приводят к получению молекулы, которая способна селективно связываться с рецептором неклостридиального токсина, присутствующего в клетке-мишени. Эндопептидаза перенаправленного действия может связываться с целевым рецептором, транслоцироваться в цитоплазму и проявлять свое протеолитическое действие на комплекс SNARE рассматриваемой нейронной или ненейронной клетки-мишени. В некоторых вариантах реализации композиция может содержать эндопептидазы перенаправленного действия.

[0069] Эндопептидазы перенаправленного действия могут снижать воздействие сенсорной сферы, включая состояния преимущественного двигательного происхождения. См., например, патент США с серийным №7658933 авторов Foster et al., озаглавленный "Non-Cytotoxic Protein Conjugates"; патент США с серийным №7659092 серийным Foster et al., озаглавленный "Fusion Proteins"; и USSN 12/303078 авторов et al., озаглавленный "Treatment of Pain," которые включены в полном объеме путем ссылки. Кроме того, эндопептидазы могут модулировать боль, связанную со многими медицинскими состояниями.

[0070] В некоторых вариантах реализации может быть использована комбинация эндопептидаз перенаправленного действия и ботулотоксинов. Комбинация ботулотоксинов и эндопептидаз перенаправленного действия позволяет уменьшить дозу активных агентов (с сопутствующим уменьшением побочных эффектов), а также возможные синергетические эффекты. Непаралитические эффекты, а также возможные профилактические эффекты, особенно при использовании на ранней стадии, могут обеспечивать дополнительные преимущества. Молярное отношение ботулотоксина к эндопептидазам перенаправленного действия при таком комбинированном лечении может составлять, например, отношение 1:1; отношение 1:2; отношение 1:5; отношение 1:10; отношение 1:20; отношение 1:50; отношение 1:100; отношение 1:200; отношение 1:500; отношение 1:1000; отношение 1:2000; отношение 1:5000; отношение 1:10000 или подобное. В некоторых вариантах реализации молярное отношение ботулотоксина к эндопептидазам перенаправленного действия при таком комбинированном лечении может составлять, например, отношение 1:1; отношение 2:1; отношение 5:1; отношение 10:1; отношение 20:1; отношение 50:1; отношение 100:1; отношение 200:1; отношение 500:1; отношение 1000:1; отношение 2000:1; отношение 5000:1; отношение 10000:1 или подобное.

[0071] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для введения может быть использован имплантат. Имплантаты, пригодные при практическом осуществлении способов, описанных в настоящем документе, могут быть получены смешиванием заданного количества стабилизированного ботулотоксина (такого, как невосстановленный BOTOX<sup>®</sup>) или эндопептидаз перенаправленного действия в растворе соответствующего полимера, растворенного в метиленхлориде. Раствор может быть приготовлен при комнатной температуре. Затем раствор может быть перенесен в чашку Петри, а метиленхлорид может быть выпарен в вакуумном экскаторе. В зависимости от заданного размера имплантата и, следовательно, количества внедренного нейротоксина или эндопептидаз перенаправленного действия, подходящее количество имплантата, содержащего высущенный нейротоксин, прессуют при давлении около 8000 p.s.i. в течение 5 секунд или при давлении 3000 p.s.i. в течение 17 секунд в пресс-форме для получения дисков имплантата, инкапсулирующих нейротоксин. См., например, Fung L. K. et al., Pharmacokinetics of Interstitial Delivery of Carmustine 4-

Hydroperoxycyclophosphamide and Paclitaxel From a Biodegradable Polymer Implant in the Monkey Brain, Cancer Research 58; 672-684: 1998. В вариантах реализации настоящего изобретения могут быть использованы также ботулотоксины в порошкообразной форме, или введенные через безыгольную систему инъекции, или подобные.

5 [0072] В некоторых вариантах реализации введение композиции может следовать за, сопровождать или предшествовать хирургической операции, такой как, например, радикальная простатэктомия, лапароскопическая радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция простаты, трансуретральная микроволновая терапия, трансуретральная игольная абляция, криохирургия и тому подобные.

10 [0073] Кроме того, в некоторых вариантах реализации врач может изменять дозу в каждом случае в соответствии с оценкой тяжести состояния, которая обычно выполняется при лечении пациентов с определенным состоянием/расстройством. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации лечение может быть повторено, по меньшей мере, еще один раз, в некоторых случаях несколько раз, в зависимости от 15 тяжести состояния и общего состояния здоровья пациента. Если, например, пациента не считают физиологически пригодным для полного введения ботулотоксина или если полное введение нежелательно по какой-либо причине, то эффективными могут быть более мелкие дозы при многократном введении.

15 [0074] Конечно, специалист в области предоставления медицинских услуг может определить соответствующую дозу и частоту введения(ий) для достижения оптимального клинического результата. То есть специалист в области медицины может ввести соответствующее количество указанного токсина, например ботулотоксина типа А, в соответствующее время для эффективного лечения указанного расстройства. Доза нейротоксина, подлежащего введению, зависит от различных факторов, включая 25 тяжесть расстройства. Доза токсинов, используемых в соответствии с настоящим изобретением, может быть эквивалентна дозе BOTOX<sup>®</sup>, используемого в соответствии с настоящим изобретением, описанной в настоящем документе. В различных способах настоящего изобретения может быть введено от около 0,01 Е/кг (Е ботулотоксина на 30 килограмм веса тела пациента) до около 15 Е/кг BOTOX<sup>®</sup>, например, может быть введен ботулотоксин типа А. В некоторых вариантах реализации может быть введено от около 0,1 Е/кг до около 20 Е/кг BOTOX<sup>®</sup>. Использование от около 0,1 Е/кг до около 35 30 Е/кг BOTOX<sup>®</sup> входит в рамки способа, осуществляемого на практике в соответствии с описанным в настоящем документе изобретением. В одном варианте реализации, может быть введено от около 0,1 Е/кг до около 150 Е/кг ботулотоксина, например, типа А.

[0075] Важно, что способ, входящий в рамки настоящего изобретения, может обеспечивать улучшенную функцию пациента.

40 [0076] Композиция ботулотоксина может быть введена, например, в дозе от 10 до 1000 Е ботулотоксина на один поврежденный участок, или в дозе от 20 до 800 Е ботулотоксина на один поврежденный участок, или в дозе от 50 до 500 Е ботулотоксина на один поврежденный участок, или в дозе от 100 до 400 Е ботулотоксина на один поврежденный участок, или в дозе от 200 до 300 Е ботулотоксина на один поврежденный участок, или в подобных дозах.

45 [0077] В некоторых вариантах реализации поврежденная область может содержать несколько участков введения токсина.

[0078] Пригодные активные ингредиенты для внедрению в композицию включают ботулотоксин типа А, типа В, типа С, типа D, типа Е, типа F и типа G. Другие активные

ингредиенты могут включать, но не ограничиваясь этим, андрогены, андростендиол и андроизоксазол (для анаболических расстройств), тестостерон (гипогонадизм, мышечная атрофия, мужская импотенция, постклиматические симптомы у женщин), дегидротестостерон (гипогонадизм, мышечная атрофия), дегидроэпиандростерон

5 (мышечная атрофия, уменьшение содержания жира, фитнес); эстрогены (постклиматические симптомы, регулирование рождаемости), 17-бетаэстрадиол, эстрадиол-3,17-диацетат, эстрадиол-3-ацетат, эстрадиол-17-ацетат, эстрадиол-3,17-валерат, эстрадиол-3-валерат, эстрадиол-17-валерат, этинилэстрадиол, эстрон; прогестероны (предупреждение эндометриоза, предупреждение рака эндометрия,

10 контролирование привычного выкидыша, подавление или синхронизация менструации, ускорение роста волос), прогестерон (прег-4-ен-3,20-дион), норэтиндрон, норгестриенон, норгестадиенон, норгестрел, норгестимат, прогестагенную кислоту, дигидропрогестерон, номегэстрол. Гормон тестостерон может быть использован в любой из его обычных форм, таких как ацетат, пропионат, 17-бета-цикlopентанпропионат, энантанат,

15 изобутират, ундеканоат и тому подобных. Точно так же эстрадиолы могут быть дополнительно использованы в любой из известных или недавно разработанных форм, таких как, например, пивалат, пропионат, ципионат, бензоат и другие сложные эфиры.

[0079] В некоторых вариантах реализации композиции настоящего изобретения могут содержать агенты, которые ускоряют заживление. Например, вазодилататоры, такие

20 как нитроглицерин и мононитрат глицерина, могут быть инкапсулированы в фосфолипидную мицеллу, а затем могут быть смешаны с коллагеном и/или эластином в композиции лосьона или крема и могут быть нанесены на кожу. Не ограничиваясь представленным разъяснением, подразумевается, что состав вазодилататоров в указанных композициях усиливает степень проникновения, по сравнению с введением,

25 например, посредством кожного пластиря. Введение перекиси водорода и/или перфторуглерода может усиливать окисление и заживление.

[0080] Композиция может содержать один активный ингредиент или несколько активных ингредиентов в составе одной композиции. Подразумевается, что в состав композиции могут входить различные комбинации активных ингредиентов.

30 [0081] Усилители проницаемости слизистой оболочки, которые ускоряют абсорбцию активного ингредиента слизистой оболочкой, также могут быть включены в композицию. Примеры усилителей проницаемости кожи или слизистой оболочки включают, но не ограничиваясь этим, спирты, такие как спирты с короткой цепью, спирты с длинной цепью или многоатомные спирты, амины и амиды, такие как мочевина,

35 аминокислоты или их сложные эфиры, амиды, AZONE<sup>®</sup>, производные AZONE<sup>®</sup>, пирролидоны или производные пирролидонов; терпены и производные терпенов; жирные кислоты и их сложные эфиры; макроциклические соединения; тензиды; или сульфоксиды, такие как децилметилсульфоксид. В качестве усилителей проницаемости кожи или слизистой оболочки могут также действовать липосомы, трансферсомы, 40 лецитиновые везикулы, этосомы, водные поверхностно-активные вещества, такие как анионные, катионные и неионогенные поверхностно-активные вещества, многоатомные спирты и эфирные масла.

[0082] Варианты реализации настоящего изобретения могут включать мицеллы, такие как, например, фосфолипидные мицеллы. В некоторых вариантах реализации фосфолипидные мицеллы могут содержать, например, сфингозин и цереброзид или им подобные. В некоторых вариантах реализации первичные стабилизаторы могут включать, например, эластин и коллаген или им подобные. В некоторых вариантах реализации один или более усилителей проницаемости кожи могут быть выбраны из

группы, которая включает, например, d-лимонен, аллантоин, фульвовую кислоту, мирру, гидрохинона гликвин, сапонины панама-дерева (QTS), сапонины колючелистника растопыренного (ATS), самостоятельно или в комбинации, или им подобные.

[0083] В одном варианте реализации, композиция ботулотоксина содержит:

5 [0084] около 1-40% вес./вес. коллагена;

[0085] около 1-40% вес./вес. эластина;

[0086] около 0,1-15% вес./вес. фосфолипида сфингозина; и

[0087] около 0,1-15% вес./вес. фосфолипида цереброзида.

10 [0088] Композиция может быть также использована для локального нанесения в таком виде, что указанная композиция проникает через кожу и трансдермально денервирует нижележащие мышцы.

15 [0089] Композиция может содержать d-лимонен для усиления проникновения активного ингредиента через дермальный слой. Было обнаружено, что лимонен представляет собой эффективный усилитель проницаемости кожи в концентрации 0,30%, усиливающей проницаемость кожи для ботулотоксина типа А примерно в четыре раза.

20 [0090] Общие сапонины панама-дерева (QTS) и колючелистника растопыренного (ATS) представляют собой два природных усилителя проницаемости кожи, которые также могут быть включены в композицию. Они демонстрируют умеренную активность в качестве усилителей проницаемости кожи.

25 [0091] В композицию может быть включен также аллантоин. Аллантоин действует как средство защиты кожи и слабый нейтральный усилитель проницаемости кожи.

30 [0092] Эльдопак или хинолина гликвин также могут быть включены в качестве усилителей проницаемости кожи.

35 [0093] В некоторых вариантах реализации использование в композиции коллагена, в комбинации с эластином и смесью сфингозина и цереброзида, поддерживает целостность указанного комплекса без денатурации, или фрагментации, или детоксификации. Следовательно, ботулотоксин может быть стабилизирован, а стабилизированный токсин может быть успешно доставлен трансдермально для достижения таких же результатов, какие получают внутримышечной инъекцией ботулотоксина.

40 [0094] Могут быть включены дополнительные компоненты для составления композиции в других формах, таких как крем, лосьон, спрей, маска, гель и так далее, то есть пригодных для местного нанесения. При составлении в виде крема или лосьона, композиция должна содержать активный компонент в достаточно концентрированных количествах, чтобы указанная композиция не стекала с области нанесения.

45 [0095] Предпочтительный способ получения стабилизированной композиции ботулотоксина для местного нанесения представлен ниже. Вкратце, равные количества коллагена и эластина солюбилизируют в солевом растворе. В отдельной колбе в спирте растворяют равные количества сфингозина и цереброзида. Затем спирт удаляют.

50 Ботулотоксин А растворяют в солевом растворе, а затем добавляют в эту колбу и вращают колбу, чтобы покрыть белок ботулотоксина фосфолипидным мицеллярным покрытием. Затем этот раствор добавляют к раствору коллагена и эластина. Указанный способ может быть использован для приготовления композиций, содержащих другие типы ботулотоксина.

55 [0096] Композиция может быть также представлена на пластыре, который плотно наклеивают на кожу, так чтобы активный ингредиент, такой как ботулотоксин, мог проходить из пластиря через кожу.

[0097] Любые особенности или комбинации особенностей, описанных в настоящем

документе, включены в рамки настоящего изобретения при условии, что эти особенности, включенные в любой такой комбинации, не являются взаимно несовместимыми, как понятно из контекста, настоящего описания и знаний специалистов в данной области.

5 [0098] Известно, что ботулотоксин типа А может обладать эффективностью до 12 месяцев (European J. Neurology 6 (Supp 4): 8111-81150: 1999), а в некоторых условиях до 27 месяцев (The Laryngoscope 109: 1344-1346: 1999). Однако обычная продолжительность внутримышечной инъекции ботулина типа А, как правило, составляет около 3-4 месяцев.

### ПРИМЕРЫ

10 Пример 1

[0099] 62-летний мужчина пожаловался на недержание, связанное с половой активностью, после операции радикальной простатэктомии. На основании всестороннего исследования его врач порекомендовал пройти курс инъекций ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря.

15 [00100] Пациенту в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 200 Е ботулина типа А, разделенные на 30 инъекций. Через 7 дней после инъекций пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

### Пример 2

[00101] 41-летний мужчина пожаловался на недержание мочи при оргазме. На 20 основании всестороннего исследования его врач порекомендовал введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря.

[00102] Мочевой пузырь пациента инстилировали раствором, содержащим 1000 Е ботулина типа А, используя наполнение мочевого пузыря этим раствором, оставив раствор в мочевом пузыре на 10 минут, затем слив раствор. Через 7 дней после введения 25 ботулина пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

### Пример 3

[00103] 44-летний мужчина после урогенитальной операции пожаловался на недержание мочи при проникновении. На основании всестороннего исследования его врача порекомендовал серию инъекций ботулотоксина типа А в простату.

30 [00104] В простату пациента вводили инъекции 100 Е ботулина с интервалами 7 дней в течение 3 недель. После такого курса инъекций симптомы недержания у пациента снизились. В частности, уменьшился объем мочи, испускаемой при оргазме.

### Пример 4

[00105] 24-летняя женщина пожаловалась на недержание при проникновении. Ранее 35 у нее диагностировали гиперактивность детрузора. На основании всестороннего исследования ее врач порекомендовал серию инъекций ботулотоксина типа А в мочевой пузырь.

[00106] Пациентке в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 400 Е ботулина типа В, разделенные на 30 инъекций. Через 7 дней после инъекций пациентка отметила 40 исчезновение симптомов недержания.

### Пример 5

[00107] 61-летняя женщина пожаловалась на недержание при оргазме. Ранее у нее не диагностировали какие-либо урологические патологии. На основании всестороннего исследования ее врач порекомендовал введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого 45 пузыря.

[00108] Мочевой пузырь пациентки инстилировали раствором, содержащим 1000 Е ботулина типа А, используя наполнение мочевого пузыря этим раствором, оставив раствор в мочевом пузыре на 10 минут, затем слив раствор. Через 7 дней после введения

ботулина пациентка отметила исчезновение симптомов недержания.

**Пример 6**

[00109] 29-летний мужчина пожаловался на недержание мочи, связанное с половой активностью, после операции брахитерапии против рака простаты. На основании 5 всестороннего исследования его врач порекомендовал пройти курс инъекций ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря.

[00110] Пациенту в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 200 Е ботулина типа А, разделенные на 30 инъекций. Через 7 дней после инъекций пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

**Пример 7**

[00111] 55-летний мужчина пожаловался на недержание мочи, связанное с половой активностью, после лучевой терапии против рака простаты. На основании всестороннего исследования его врач порекомендовал пройти курс инъекций ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря.

15 [00112] Пациенту в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 200 Е ботулина типа А, разделенные на 30 инъекций. Через 7 дней после инъекций пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

**Пример 8**

20 [00113] 39-летний мужчина пожаловался на недержание мочи, связанное с половой активностью, после операции брахитерапии против рака простаты. На основании всестороннего исследования его врач порекомендовал лечение препаратом SUDAFED®.

[00114] Пациент принимал 2 таблетки SUDAFED® ежедневно. Через 7 дней после начала лечения пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

**Пример 9**

25 [00115] 55-летний мужчина пожаловался на недержание мочи, связанное с половой активностью, после лучевой терапии против рака простаты. На основании всестороннего исследования его врач порекомендовал пройти курс инъекций ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря в комбинации с введением SUDAFED®.

30 [00116] Пациенту в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 200 Е ботулина типа А, разделенные на 30 инъекций. Кроме того, пациент принимал 2 таблетки SUDAFED® ежедневно. Через 7 дней после инъекций пациент отметил исчезновение симптомов недержания.

**Пример 10**

35 [00117] 55-летняя женщина пожаловалась на недержание при оргазме. Ранее у нее не диагностировали какие-либо урологические патологии. На основании всестороннего исследования ее врач порекомендовал введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря. На основании всестороннего исследования ее врач порекомендовал пройти курс инъекций ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря в комбинации с 40 введением SUDAFED®.

[00118] Пациентке в стенку мочевого пузыря ввели инъекции 200 Е ботулина типа А, разделенные на 30 инъекций. Кроме того, пациентка принимала 2 таблетки SUDAFED® ежедневно. Через 7 дней после инъекций пациентка отметила исчезновение симптомов недержания.

45 [00119] Мочевой пузырь пациентки инстилировали раствором, содержащим 1000 Е ботулина типа А, используя наполнение мочевого пузыря этим раствором, оставив раствор в мочевом пузыре на 10 минут, затем слив раствор. Через 7 дней после введения ботулина пациентка отметила исчезновение симптомов недержания.

[00120] Хотя настоящее изобретение было описано в отношении различных конкретных примеров и вариантов реализации, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается ими и что оно может быть осуществлено на практике различными способами, входящими в рамки следующей формулы изобретения.

5

### Формула изобретения

1. Способ лечения климактурии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества ботулотоксина в мочевой пузырь пациента, обеспечивая лечение климактурии, причем климактурия возникает после хирургической операции.

10

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ботулотоксин выбран из группы, состоящей из типов А, В, С, Д, Е и Г.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что ботулотоксин представляет собой тип А или тип В.

15

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что климактурия возникает после хирургической операции против расстройства простаты.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что хирургическая операция выбрана из группы, состоящей из радикальной простатэктомии, лапароскопической радикальной простатэктомии, трансуретральной резекции простаты, трансуретральной

20

микроволновой терапии, трансуретральной игольной абляции и криохирургии.

6. Способ лечения климактурии у пациента, нуждающегося в этом, включающий

а) введение терапевтически эффективного количества ботулотоксина в мочевой пузырь пациента и

б) введение терапевтически эффективного количества антихолинергического

25

лекарства пациенту, обеспечивая посредством этого лечение климактурии.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что ботулотоксин выбран из группы, состоящей из типов А, В, С, Д, Е и Г.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что ботулотоксин представляет собой тип А или тип В.

30

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что климактурия возникает после хирургической операции против расстройства простаты.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что хирургическая операция выбрана из группы, состоящей из радикальной простатэктомии, лапароскопической радикальной простатэктомии, трансуретральной резекции простаты, трансуретральной

35

микроволновой терапии, трансуретральной игольной абляции и криохирургии.

40

45