



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 881**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857036 .3**
96 Fecha de presentación : **21.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125021**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Politerapia para trastornos de las vías urinarias inferiores con ligandos $\alpha_2\delta$ y los AINE.**

30 Prioridad: **22.12.2006 US 871719 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **RECORDATI IRELAND LIMITED**
Raheens East
Ringaskiddy County Cork, IE

72 Inventor/es: **Leonardi, Amedeo;**
Guarneri, Luciano y
Angelico, Patrizia

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

ES 2 367 881 T3

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

DESCRIPCIÓN

Politerapia para trastornos de las vías urinarias inferiores con ligandos $\alpha_2\delta$ y los AINE.

5 Campo de la presente invención

La presente invención se refiere al uso de ligandos de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio y a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en politerapia para trastornos de las vías urinarias inferiores.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos de las vías urinarias inferiores comprenden diversos síndromes que afectan a la micción normal. Los trastornos de las vías urinarias inferiores se pueden desarrollar mediante la combinación de cambios patológicos y/o relacionados con la edad del sistema urogenital, u otra etiología, por ejemplo, trastornos neurológicos. Las personas que padecen trastornos de las vías urinarias inferiores sufren un deterioro de la calidad de vida, que comprende vergüenza, una pobre percepción de sí mismo y una disminución del bienestar emocional, de la integración social y de la salud en general. Los trastornos de las vías urinarias inferiores, además, se pueden asociar a otras enfermedades físicas, entre ellas celulitis, úlceras por presión, infecciones de las vías urinarias, caídas con fracturas, insomnio, aislamiento social, depresión y disfunción sexual. Las personas mayores que padecen trastornos de las vías urinarias inferiores pueden requerir más atenciones por parte del personal sanitario, la familia y profesionales, lo que puede constituir un factor de decisión para ponerlas en residencias.

Según los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estadounidenses, se estima que hasta 35 millones de estadounidenses padecen trastornos de las vías urinarias inferiores. Los trastornos de las vías urinarias inferiores son más comunes entre las mujeres que entre los hombres (2:1) hasta los 80 años de edad; a partir de esta edad, los hombres y las mujeres se ven igualmente afectados. La prevalencia de los trastornos de las vías urinarias inferiores aumenta con la edad. A la edad de 65 años, los trastornos de las vías urinarias inferiores afectan entre el 15% y el 30% de la población y aproximadamente el 50% de las personas que necesitan asistencia a largo plazo.

Se han utilizado sustancias con distintos modos de acción para tratar los trastornos de las vías urinarias inferiores. Éstas comprenden agentes que actúan directamente en las vías urinarias inferiores, por ejemplo, antimuscarínicos y antagonistas α_1 , y agentes que actúan a través del sistema nervioso central, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina. Según los NIH, sin embargo, aunque se han realizado algunos progresos en el diagnóstico, atención y tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores, dichos trastornos con frecuencia siguen siendo resistentes al tratamiento. Por lo tanto, existe la necesidad continua de mejores agentes, formulaciones y terapias para el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores.

Las patentes US n.º 6.451.857 y WO 99/12537 describen la combinación de un antiepiléptico tal como la gabapentina o pregabalina con un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) tal como el celecoxib, el diclofenaco, el naproxeno el diflunisal o el sulindaco para su utilización en el tratamiento del dolor. No se describe que dicha combinación pueda ser útil en el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores.

El documento WO 2006/090275 describe la utilización de una proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A) para el tratamiento de disfunciones de las vías urinarias inferiores. Se refiere a la utilización de la SV2A en combinación con otros medicamentos tales como la gabapentina, la pregabalina y el celecoxib.

La descripción de que se puede utilizar una SV2A junto con otros fármacos, sin embargo, no da a conocer que se puedan utilizar combinaciones de dichos otros medicamentos, sin el SV2A, para el mismo o cualquier otro tratamiento.

El documento WO 2004/037190 describe una formulación de liberación retardada de milnaciprán, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina utilizado para el tratamiento de la depresión. La formulación puede comprender asimismo otros fármacos, entre ellos la gabapentina, la pregabalina y el celecoxib. Se afirma que la formulación puede ser apta para aliviar diversos trastornos y además los trastornos de las vías urinarias inferiores se mencionan en este sentido. Además, la descripción de el que milnaciprán se puede ser utilizar junto con otros fármacos, sin embargo, no da a conocer que se puedan utilizar las combinaciones de estos otros medicamentos, sin milnaciprán, para el mismo o cualquier otro tratamiento.

55 Resumen de la invención

Los presentes inventores han descubierto inesperadamente que la administración a un mamífero de una combinación de compuestos, en la que por lo menos uno de los mismos es un ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) y por lo menos uno de los mismos es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), proporciona una inhibición sorprendente y potente del reflejo de micción, superior a la que se obtiene mediante el tratamiento con un ligando A2d o AINE solos. Las combinaciones del ligando A2d y los AINE son útiles, por lo tanto, para el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores y los síntomas de los mismos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un ligando A2d para utilizar en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un AINE.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un AINE para utilizar en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un ligando A2d.

10 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un ligando A2d y un AINE para utilizar concurrente o secuencialmente en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores.

15 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ligando A2d para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un AINE.

20 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un AINE para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un ligando A2d.

25 La presente invención se puede aplicar a los trastornos de las vías urinarias inferiores en general, pero en particular para la vejiga hiperactiva (OAB), la cistitis intersticial, la prostatitis, la prostatodinia y la hiperplasia prostática benigna (BPH). La incontinencia urinaria puede estar provocada por, o asociada a, dichos trastornos, y puede ser la incontinencia imperiosa, la incontinencia de esfuerzo genuina, la incontinencia mixta o la incontinencia por rebosamiento.

30 En la presente invención, el ligando A2d es un gabapentina, pregabalina, (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S,4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores o una combinación de los mismos.

35 En las formas de realización preferidas de la presente invención, un AINE para el tratamiento de un trastorno de las vías urinarias inferiores o de un síntoma de dicho trastorno es un inhibidor selectivo de la COX-2 (ciclooxigenasa-2). En las formas de realización más específicas, un AINE para el tratamiento de un trastorno de las vías urinarias inferiores o de un síntoma de dicho trastorno es celecoxib, diclofenaco, diflunisal, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida o sulindaco, una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores o una combinación de los mismos.

40 Una ventaja de la politerapia es que las cantidades de dosis unitaria de cada uno de los principios activos (en este caso, el ligando A2d y el AINE) puede ser inferior a las cantidades necesarias para la monoterapia. Los efectos secundarios de los principios activos se pueden evitar utilizando dichas dosis inferiores, sin pérdida del efecto terapéutico. Ello es válido en las diversas formas de realización de la presente invención en los términos indicados anteriormente. En efecto, puede ser un efecto sinérgico entre el ligando A2d y el AINE tal como se utiliza en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores.

Descripción detallada de la invención

50 La politerapia con un ligando A2d y un AINE se puede utilizar como terapia primaria en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores, tal como se indicará posteriormente o, como seguimiento, en el tratamiento secundario. De este modo, los trastornos de las vías urinarias inferiores suelen responder con frecuencia a determinadas clases o subclases de fármacos. Además, los pacientes pueden responder inicialmente a un fármaco, pero dejar de responder al tratamiento con el paso del tiempo. Adicionalmente, los pacientes pueden presentar efectos secundarios no pretendidos cuando los fármacos se administran en las concentraciones requeridas para tratar trastornos de las vías urinarias inferiores. Los efectos secundarios que los AINE son inhibidores no selectivos de la COX comprenden úlceras gástricas e intolerancia, la inhibición de la función de los trombocitos e hipersensibilidad. Ambos inhibidores no selectivos y selectivos de la COX-2 pueden alterar la función renal. El ligando A2d gabapentina puede provocar efectos secundarios de somnolencia, mareos, ataxia y fatiga. Dichos efectos secundarios pueden superarse administrando dosis inferiores de dos o más fármacos para alcanzar un efecto terapéutico. El efecto sinérgico (es decir, superaditivo) observado para la politerapia con el ligando A2d y AINE puede proporcionar un tratamiento eficaz de los trastornos de las vías urinarias inferiores en los que uno o incluso todas las dosis inferiores no serían suficientes para disponer de un efecto terapéutico cuando el fármaco correspondiente se utiliza en monoterapia.

65

La nomenclatura de los síntomas y patologías de las vías urinarias inferiores utilizada en la presente memoria se expone en Abrams *et al.*, *Neurol. and Urodyn.* 21: 167-178 (2002) y en Andersson *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 56: 581-631 (2004).

5 Los trastornos de la micción pueden clasificarse en líneas generales como trastornos en el almacenamiento o el
 vaciado. Los síntomas de la tesaurosismosis se experimentan durante la fase de almacenamiento de la vejiga y
 comprenden el aumento de la frecuencia durante el día, la nicturia (despertarse por la noche una o más veces para
 orinar), el tenesmo vesical (necesidad repentina e imperativa de orinar que resulta difícil de posponer), y la
 10 incontinencia urinaria (cualquier pérdida involuntaria de orina). La incontinencia urinaria se puede caracterizar
 adicionalmente según los síntomas. La incontinencia urinaria de esfuerzo genuina es la pérdida involuntaria de orina
 al realizar esfuerzos o ejercicio, o al estornudar o toser. La incontinencia urinaria con tenesmo es la pérdida
 involuntaria de orina acompañada o precedida inmediatamente por la necesidad imperiosa de orinar. La
 incontinencia urinaria mixta es la pérdida involuntaria de orina asociada al tenesmo vesical y asimismo a la
 15 realización de ejercicio, esfuerzos, estornudos o tos. La incontinencia por rebosamiento es la pérdida involuntaria de
 orina que se produce una vez se ha superado la capacidad de la vejiga, por ejemplo, de la falta de vaciado. La
 enuresis se refiere asimismo a cualquier pérdida involuntaria de orina. La enuresis nocturna es la pérdida de orina
 que se produce durante el sueño.

20 Los síntomas en la micción comprenden un flujo lento, el fraccionamiento o proyecciones del chorro de orina, un flujo
 intermitente (intermitencia, es decir, la detención y el reinicio del chorro de orina durante la micción), la disuria inicial
 (dificultad para iniciar la micción retardándose el inicio de la micción una vez que el paciente está listo para orinar), el
 esfuerzo y el goteo posmiccional (se prolonga la parte final de la micción, cuando el flujo se ha reducido a un goteo).

25 Los trastornos de las vías urinarias inferiores más se pueden clasificar por un grupo de síntomas (es decir, un
 síndrome) o según la etiología. Los pacientes que padecen el síndrome de vejiga hiperactiva (OAB), por ejemplo,
 habitualmente padecen síntomas de tenesmo vesical, incontinencia imperiosa, una mayor frecuencia durante el día
 o nicturia. El OAB se produce como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace
 referencia como inestabilidad del músculo detrusor. La inestabilidad del detrusor músculo puede originarse en
 30 alteraciones no neurológicas, tales como cálculos en la vejiga, miopatías, infección de las vías urinarias inferiores o
 efectos secundarios de medicamentos o puede ser idiopática.

35 La vejiga neurógena hiperactiva (o vejiga neurógena) es un tipo de vejiga hiperactiva, que se produce como
 consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace referencia como hiperreflexia del detrusor,
 secundaria a trastornos neurológicos conocidos. Los pacientes con trastornos neurológicos, tales como accidentes
 cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, diabetes, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas o lesiones de
 médula espinal a menudo padecen de vejiga hiperactiva neurógena.

40 La cistitis (comprendiendo cistitis intersticial) es un trastorno de las vías urinarias inferiores de etiología desconocida
 que afecta predominantemente a mujeres jóvenes y de mediana edad, aunque los hombres y los niños también
 pueden verse afectados. Los síntomas de la cistitis intersticial pueden comprender los síntomas relacionados con la
 micción, aumento de la frecuencia durante el día, tenesmo vesical, nicturia o dolor suprapúbico o pélvico
 relacionado, y aliviado, con la micción. Muchos pacientes con cistitis intersticial experimentan asimismo cefaleas así
 como problemas gastrointestinales y cutáneos. En algunos casos, la cistitis intersticial puede estar asociada
 45 asimismo a úlceras o cicatrices de la vejiga.

50 La prostatitis y prostatodinia son otros trastornos de las vías urinarias que se ha sugerido que afectan a
 aproximadamente entre el 2 y el 9% de la población masculina adulta. La prostatitis es una inflamación de la
 próstata, y comprende la prostatitis bacteriana (aguda y crónica) y la prostatitis no bacteriana. Las prostatitis
 bacterianas aguda y crónica se caracterizan por la inflamación de la próstata y la infección bacteriana de la próstata,
 generalmente asociada a síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de micción durante el día y/o tenesmo
 vesical. La prostatitis bacteriana crónica se distingue de la prostatitis bacteriana aguda basándose en la naturaleza
 recurrente de la enfermedad. La prostatitis crónica no bacteriana se caracteriza por la inflamación de la próstata, que
 es de etiología desconocida, acompañada por la presencia de una cantidad excesiva de células inflamatorias en las
 secreciones prostáticas que no están habitualmente asociadas a infecciones bacterianas de la próstata, y por lo
 55 general se asocian a síntomas de dolor, un aumento de la frecuencia de micción durante el día y/o tenesmo vesical.
 La prostatodinia es una enfermedad que imita los síntomas de la prostatitis sin inflamación de la próstata, la
 infección bacteriana de la próstata y los niveles elevados de células inflamatorias en las secreciones prostáticas. La
 prostatodinia se puede asociar a síntomas de dolor, un aumento de la frecuencia de micción durante el día y/o
 60 tenesmo vesical.

65 La hiperplasia prostática benigna (BPH) es una hipertrofia no maligna de la próstata que es muy común en hombres
 mayores de 40 años de edad. Se considera que la BPH se debe al crecimiento celular excesivo de tanto los
 elementos glandulares como del estroma de la próstata. Los síntomas de la BPH pueden comprender un aumento
 de la frecuencia de micción, tenesmo vesical, incontinencia imperiosa, nicturia y polaquiuria, comprendiendo un flujo
 lento, el fraccionamiento o proyecciones del chorro de orina, un flujo intermitente, disuria inicial, esfuerzo y goteo
 posmiccional.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona la utilización de una cantidad efectiva de una combinación de compuestos, siendo por lo menos uno de los mismos es un ligando A2d y por lo menos uno de los mismos un AINE, para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores en un paciente que necesita dicho tratamiento. El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores comprende el tratamiento de los síntomas de tesaurosismosis o síntomas miccionales. El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores comprende asimismo el tratamiento de una mayor frecuencia durante el día, nicturia, tenesmo vesical, incontinencia urinaria, comprendiendo la incontinencia imperiosa, la incontinencia por esfuerzo, incontinencia mixta y la incontinencia por rebosamiento, la enuresis, comprendiendo la enuresis nocturna, un flujo lento, el fraccionamiento o proyecciones del chorro de orina, un flujo intermitente, disuria inicial, esfuerzo y goteo posmiccional.

El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias inferiores comprende además el tratamiento de cualquiera de los trastornos, síntomas y/o síndromes mencionados anteriormente cuando están provocados por, o se asocian a, la cistitis, comprendiendo la cistitis intersticial, la prostatitis, la BPH, trastornos neurológicos, la reducción de la distensibilidad de orina (es decir, disminución de la capacidad de almacenamiento de la vejiga).

En ciertos aspectos preferidos de la presente invención, se utiliza una combinación de por lo menos un ligando A2d y por lo menos un AINE para tratar la emisión involuntaria de orina, es decir, la incontinencia urinaria, por ejemplo, la incontinencia imperiosa, la incontinencia por esfuerzo, la incontinencia mixta o la incontinencia por rebosamiento. En aspectos adicionales preferidos de la presente invención, se utiliza una combinación de por lo menos un ligando A2d y por lo menos un AINE para tratar la emisión involuntaria de orina, es decir, la incontinencia urinaria, por ejemplo, la incontinencia imperiosa, la incontinencia por esfuerzo, la incontinencia mixta o la incontinencia por rebosamiento, que está provocada por, y/o asociada a, la OAB o la BPH.

Los ligandos A2d para utilizar en la presente invención son gabapentina (US n.º 4.024.175), pregabalina (EP 0.641.330), (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano (WO 02/085839), 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (WO 99/31075), 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol (WO 99/31075), (3S,4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano (WO 99/21824), (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano (WO 01/28978), ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico (WO 00/76958), ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico (WO 2003/082807), ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico (WO 2003/082807), ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico (WO 2003/082807), (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ligandos particularmente preferidos A2d se seleccionan de entre la gabapentina, la pregabalina y el (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los AINE útiles para el tratamiento de combinación con ligandos A2d comprenden:

- (i), ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufén, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, prapoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, ibufenaco, isoxepaco, furofenaco, zidometacina, tiopinaco, ácido acetilsalicílico, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, ketorolaco, azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, derivados de la podofilotoxina, droxicam, floctafenina, oxifenbutazona, fenilbutazona, proglumetacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxipinaco, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolaco, ácido salicílico, trisalicilato de magnesio y colina, salicilato, benorilato, clopinac, feprazona, isoxicam y ácido 2-fluoro-a-metil[1,1'-bifenil]-4-acético, éster 4-(nitrooxi)butílico (véase Wenk, *et al.*, *Europ. J. Pharmacol.* 453: 319-324 (2002));
- (ii) meloxicam, (número de registro CAS 71125-38-7; descrito en la patente US n.º 4.233.299) o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo;
- (iii) derivados sustituidos del benzopirano que se describen en la patente US n.º 6.271.253. También los derivados del benzopirano descritos en las patentes US n.º 6.034.256 y n.º 6.077.850 junto con los documentos WO 98/47890 y WO 00/23433;
- (iv) inhibidores selectivos del cromeno COX2 descritos en las patentes US n.º 6.077.850 y n.º 6.034.256;
- (v) los compuestos descritos en los documentos WO 95/30656, WO 95/30652, WO 96/38418 y WO 96/38442, y los compuestos descritos en la patente EP 0799823, junto con los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- (vi), celecoxib (patente US n.º 5.466.823), valdecoxib (patente US n.º 5.633.272), deracoxib (patente US n.º 5.521.207), rofecoxib (patente US n.º 5.474.995), etoricoxib (WO 98/03484), JTE-522 (JP 9052882), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos;
- (vii) parecoxib (descrito en la patente US n.º 5.932.598), que es un profármaco terapéuticamente efectivo del inhibidor selectivo del Cox-2 tricíclico valdecoxib (descrito en la patente US n.º 5.633.272), en particular, el parecoxib sódico;
- (viii) ABT-963 (descrito en el documento WO 00/24719)
- (ix) nimesulida (descrita en la patente US n.º 3.840.597), flosulida (comentada en J. Carter, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (dado a conocer en la patente US n.º 4.885.367), SD 8381 (descrito en la patente US n.º 6.034.256), BMS-347070 (descrito en la patente US n.º 6.180.651), S-2474 (descrito en la

patente EP 0595546) y MK-966 (descrito en la patente US n.º 5.968.974);

(x) los compuestos y derivados farmacéuticamente aceptables descritos en las patentes US n.º 6.395.724, US n.º 6.077.868, US n.º 5.994.381, US n.º 6.362.209, US n.º 6.080.876, US n.º 6.133.292, US n.º 6.369.275, US n.º 6.127.545, US n.º 6.130.334, US n.º 6.204.387, US n.º 6.071.936, US n.º 6.001.843, US n.º 6.040.450, WO 96/03392, WO 96/24585, US n.º 6.340.694, US n.º 6.376.519, US n.º 6.153.787, US n.º 6.046.217, US n.º 6.329.421, US n.º 6.239.137, US n.º 6.136.831, US n.º 6.297.282, US n.º 6239173, US n.º 6.303.628, US n.º 6.310.079, US n.º 6.300.363, US n.º 6.077.869, US n.º 6.140.515, US n.º 5.994.379, US n.º 6.028.202, US n.º 6.040.320, US n.º 6.083.969, US n.º 6.306.890, US n.º 6.307.047, US n.º 6.004.948, US n.º 6.169.188, US n.º 6.020.343, US n.º 5.981.576, US n.º 6.222.048, US n.º 6.057.319, US n.º 6.046.236, US n.º 6.002.014, US n.º 5.945.539, US n.º 6.359.182, 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 n.º 5.344.991, WO 95/00501, WO 96/16934, WO 96/03392, WO 96/09304, WO 98/47890 y WO 00/24719.

15 En ciertas formas de realización, los AINE para utilizar en la presente invención puede ser no selectiva para inhibidores de la cicloxigenasa (COX), es decir, compuestos que inhiben tanto las proteínas COX-1 y COX-2, o pueden ser inhibidores selectivos de la COX-2. Las clases de inhibidores no selectivos de la COX son derivados del ácido salicílico (por ejemplo, aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, sulfasalazina, diflunisal y olsalazina), derivados del para-aminofenol (por ejemplo, acetaminofeno), los ácidos indol e indeno
20 acéticos (por ejemplo, indometacina y sulindaco), ácidos acético heteroarilo (por ejemplo, tolmetina, diclofenaco y ketorolaco), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, y oxaprozina), ácidos antranílicos (fenamatos) (por ejemplo, el ácido mefenámico y ácido meclofenámico), ácidos endólicos (por ejemplo, oxicam, piroxicam y meloxicam) y las alcanonas (por ejemplo, nabumetona). Los inhibidores selectivos de la COX-2 comprenden furanonas diaril sustituidas (por ejemplo, el rofecoxib), pirazoles diaril sustituidos
25 (por ejemplo, celecoxib), ácidos indol acéticos (por ejemplo, etodolaco) y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida). Otros ejemplos de inhibidores selectivos de la COX-2 se dan a conocer en las patentes US n.º 6.440.963 y WO 2004/054560.

30 La politerapia permitida por las diversas formas de realización de la presente invención en los términos expuestos anteriormente no se limita a dos principios activos, el ligando A2d y el AINE. Se pueden incorporar más principios activos. Constituyen unos ejemplos de dichos ingredientes activos más los agentes antimuscarínicos, antagonistas α_1 -adrenérgicos, e inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina.

35 Constituyen unos ejemplos de antimuscarínicos aptos la oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina, tropio, fesoterodina y temiverina.

Son ejemplos de antagonistas α_1 -adrenérgicos aptos prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina, silodosina y tamsulosina. Los antagonistas adicionales α_1 -adrenérgicos aptos para la administración junto con ligandos A2d y AINE se describen en la patentes US n.º 5.990.114, US n.º 6.306.861, US n.º 6.365.591, US n.º 6.387.909 y US n.º
40 6.403.594.

45 Constituyen ejemplos de inhibidores aptos de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina, la tandamina, amoxapina, pirandamina, ciclazindol, fluparoxán, lortalamina, talsupram, talopram, prindamina, nomifensina, viloxazina, tomoxetina, duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprán, tesofensina, reboxetina, sibutramina, clorhidrato de sibutramina, (R-) o (S)-didesmetilsibutramina, (R-) o (S)-desmetilsibutramina, desipramina, maprotilina, nomifensina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y trazodona. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina aptos para la administración junto con ligandos A2d y AINE se describen en las patentes EP 1220831, EP 1154984, US n.º 4.018.830, US n.º 5.190.965, US n.º 5.430.063, US n.º
50 4.161.529, WO 97/17325 y la solicitud provisional US n.º 60/121.313. Los inhibidores preferidos de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina aptos para la administración junto con ligandos A2d y AINE son duloxetina, milnaciprán, amoxapina, venlafaxina, desvenlafaxina, sibutramina, tesofensina y desmetilsibutramina.

55 En ciertas formas de realización, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina aptos para la administración junto con ligandos A2d y AINE es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (es decir, un SSRI). En ciertas formas de realización, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina aptos para la administración junto con ligandos A2d y AINE es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (es decir, un NARI).

60 Un antagonista químico es una sustancia en la que el antagonista se enlaza con el ligando en disolución de tal modo que el efecto del ligando se ha perdido. Un antagonista farmacocinético es aquel que reduce efectivamente la concentración del ligando activo en su sitio de acción, por ejemplo, aumentando la velocidad de degradación metabólica del ligando activo. El antagonismo por bloqueo de los receptores comprende dos mecanismos importantes: el antagonismo competitivo reversible e irreversible, o antagonismo competitivo de no equilibrio. El antagonismo competitivo reversible se produce cuando la velocidad de disociación de las moléculas antagonistas es suficientemente elevada para que, además del ligando, el desplazamiento de las moléculas químicas antagonistas de los receptores se produce efectivamente. Por supuesto, el ligando no puede desplazar una molécula antagonista
65

5 enlazada o viceversa. El antagonismo competitivo irreversible o de no equilibrio se produce cuando el antagonista se disocia muy lentamente, o no se disocia en absoluto, del receptor de tal modo que no se obtiene cambio alguno en la ocupación antagonista tiene lugar cuando se aplica el ligando. Por lo tanto, el antagonismo es irreversible. El antagonismo no competitivo comprende el caso en que el antagonista bloquea en algún punto en la vía de transducción de señales que provoca la producción de una respuesta por parte del ligando.

10 El antagonismo fisiológico es un término utilizado libremente para describir la interacción entre dos sustancias cuyas acciones opuestas en el cuerpo tienden a anularse mutuamente. Un antagonista puede ser asimismo una sustancia que disminuya o suprima la expresión de un receptor funcional. Un agonista inverso es una sustancia que se une preferentemente al estado inactivo del receptor (a diferencia de los agonistas que se unen preferentemente al estado activo del receptor) y, por lo tanto, evita la estimulación del receptor por parte del el agonista. En general, la actividad *in vivo* de los agonistas inversos es similar a la de los antagonistas y, en aras de la claridad, los agonistas inversos se definen como antagonistas en la presente solicitud.

15 Sin limitar la presente descripción, la actividad biológica y/o potencia de los compuestos útiles en la presente invención se puede medir determinando la actividad, por ejemplo, el enlace de los compuestos *in vivo* o *in vitro*, comprendiendo extractos o fracciones de extractos celulares. La potencia se puede determinar asimismo utilizando receptores naturales o recombinantes, que se expresan constitutivamente o que se han provocado, y que han expresado en especies y/o tipos celulares naturales o no naturales. La actividad biológica de los compuestos aptos para utilizar en la presente invención como ligandos A2d se puede determinar en un ensayo de enlace de radioligandos, por ejemplo, utilizando [³H]gabapentina y la subunidad $\alpha_2\delta$ obtenidas de tejidos encefálicos porcinos (Gee *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 5879-5776; US n.º 6.441.156).

25 Los ligandos A2d se enlazan preferentemente con una afinidad comprendida entre aproximadamente 1000 y 0,1 nM (determinada como, por ejemplo, CI_{50} , CE_{50} , K_i o K_d). La actividad biológica de los AINE se puede medir, por ejemplo, determinando la inhibición de los isoenzimas COX-1 y COX-2 en células CHO sometidas a transfección estable con COX-1 o COX-2 humanas (Riendeau *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 121: 105, 1997; Elrich *et al.*, *Clin. Pharm. Ther.* 65: 336, 1999) o la inhibición de los isoenzimas COX-1 y COX-2 en células Sf9 (véase la patente US n.º 6.440.963).

30 Una vez que un compuesto se ha identificado como un ligando A2d o un AINE, su actividad farmacológica se puede confirmar mediante uno o más sistemas de modelos con animales para la disfunción neuromuscular de las vías urinarias inferiores, tanto individualmente como junto con otros agentes.

35 Un modelo con animales para determinar la actividad farmacológica sobre las vías urinarias inferiores comprende las contracciones rítmicas de la vejiga en la micción provocadas por el volumen en ratas anestesiadas. En este procedimiento, se procede al cateterismo de la vejiga urinaria a través de la uretra externa con un tubo de polietileno lleno de disolución salina fisiológica. A continuación, la uretra externa se liga y se conecta a un dispositivo registrador de la presión. La vejiga se llena a continuación con disolución salina hasta que se producen las contracciones del reflejo miccional, tras lo que se determina la frecuencia de las contracciones de la micción durante 40 15 minutos. Los compuestos de ensayo se administran a continuación por vía intravenosa y sus efectos se analizan durante los siguientes 60 minutos. Este modelo se ha validado utilizando distintos estándares de referencia (Guarneri *et al.*, *Pharmacol. Res.* 27: 173-187, 1993).

45 Otros modelos con animales útiles para valorar la actividad en las vías urinarias inferiores se basan en la grabación cistométrica de la actividad de la vejiga en ratas despiertas provistas de instrumentos medidores a fin de determinar la presión de la vejiga durante la infusión constante de la vejiga con disolución salina o ácido acético muy diluido. Velasco C. *et al.*, *J. Urol.* 166: 1962-1968, 2001. Los investigadores expertos en este campo utilizan y aceptan ampliamente dichos procedimientos y prevén un período de infusión de aproximadamente cinco horas tras la administración de los compuestos de prueba con un seguimiento continuo del rendimiento de la vejiga y la valoración de los intervalos entre las micciones y los máximos de presión de micción.

50 Asimismo, pertenecen al ámbito de la presente invención los denominados "profármacos" de compuestos aptos para utilizar en la presente invención. De este modo, determinados derivados de compuestos aptos par utilizar en la presente invención que pueden presentar muy poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en, o sobre, el organismo, se pueden convertir en compuestos que presenten la actividad pretendida, por ejemplo, por rotura hidrolítica. Se hace referencia a dichos derivados como "profármacos". Más información sobre el uso de profármacos se puede encontrar en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* ("Los profármacos como nuevos sistemas de administración"), vol. 14, *ACS Symposium Series* (T. Higuchi y W. Stella) y *Bioreversible Carriers in Drug Design* ("Vehículos biorreversibles en el diseño de fármacos"), Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

65 Los profármacos según la presente invención se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo los grupos funcionales apropiados presentes en los compuestos aptos para utilizar en la presente invención con ciertos metabolitos conocidos por los expertos en la materia como "prometabolitos", tal como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* ("Diseño de profármacos") por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos según la presente invención comprenden:

- 5 (i) cuando el compuesto comprende un grupo funcional ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, la sustitución del hidrógeno con alquilo(C₁₋₈);
 (ii) cuando el compuesto comprende un grupo funcional alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, la sustitución del hidrógeno con alcanoiloximetilo (C₁₋₆), y
 10 (iii) cuando el compuesto comprende un grupo funcional amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en el que R = alquilo), una amida de los mismos, por ejemplo, la sustitución de uno o ambos hidrógenos alcanóilo(C₁₋₁₀).

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármaco en las referencias mencionadas anteriormente.

- 15 Por último, ciertos compuestos aptos para utilizar en la presente invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos aptos para utilizar en la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos con el mismo tipo de actividad, los enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxidos, formas cristalinas, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, mezclados con diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los descritos.

25 Un metabolito de un compuesto según la presente invención es un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza.

El término "se metaboliza" se refiere a la suma de los procesos mediante los que se cambia una sustancia particular en el organismo vivo. En resumen, todos los compuestos presentes en el organismo se manipulan mediante los enzimas corporales a fin de obtener energía y/o eliminar los mismos del organismo. Los enzimas específicos producen alteraciones estructurales específicas en el compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una serie de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que la uridina difosfato glucuronil transferasa cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Más información sobre el metabolismo se puede obtener de *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Bases farmacológicas de los tratamientos"), 9^a edición, McGraw-Hill (1996), páginas 11-17.

Los metabolitos de los compuestos que se dan a conocer en la presente memoria se pueden identificar mediante la administración de los compuestos a un hospedador y el análisis de muestras tisulares del hospedador, o mediante la incubación de los compuestos con células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos resultan muy conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

45 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el ligando A2d y/o AINE mencionados anteriormente, o un enantiómero, diastereoisómero, N-óxido, forma cristalina, hidrato, solvato, metabolito activo o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

50 Una composición farmacéutica puede comprender asimismo aditivos opcionales, tales como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, un aromatizante, un edulcorante, un conservante, un pigmento, un aglutinante, un agente de suspensión, un dispersante, un colorante, un disgregante, un excipiente, un diluyente, un lubricante, un potenciador de la absorción, un bactericida y similares, un estabilizador, un plastificante, un aceite comestible, o cualquier combinación de dos o más de dichos aditivos.

55 Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables comprenden etanol, agua, glicerina, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, vitaminas A y E, aceites, aceite mineral, solución salina amortiguadora de fosfato, miristilpropionato de PPG2, carbonato magnésico, fosfato potásico, aceite vegetal, aceite animal y solketal.

60 Los aglutinantes aptos comprenden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como la glucosa, la sacarosa y la lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como la goma arábica, tragacanto, goma vegetal, alginato sódico, carmelosa, macrogol y ceras.

Los disgregantes aptos comprenden almidón, tales como el almidón de maíz, metilcelulosa, agar, bentonita y goma de xantana.

65 Los lubricantes aptos comprenden oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico y cloruro sódico.

Los agentes de suspensión comprenden la bentonita.

5 Los dispersantes y los agentes de suspensión comprenden gomas sintéticas y naturales tales como goma vegetal, tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carmelosa, metilcelulosa, povidona y gelatina.

Los aceites comestibles aptos comprenden el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco y el aceite de cacahuete.

10 Constituyen unos ejemplos de aditivos adicionales el sorbitol, el talco, el ácido esteárico y el fosfato bicálcico.

15 En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un ligando A2d, un AINE y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Más preferentemente, dichas composiciones comprenden una primera cantidad de dicho ligando A2d y una segunda cantidad de dicho AINE que proporcionan un efecto sinérgico en el tratamiento de incontinencia urinaria cuando se administran a un paciente que necesita tratamiento. Más preferentemente, dichas composiciones comprenden una primera cantidad de AINE que es inferior a una cantidad efectiva de dicho AINE para el tratamiento de monoterapia para la incontinencia urinaria y/o una primera cantidad de ligando A2d que es inferior a una cantidad efectiva de ligando A2d para el tratamiento de monoterapia de dicha incontinencia urinaria. Más preferentemente, dichas composiciones comprenden una primera cantidad de ligando A2d que es inferior a una cantidad efectiva de ligando A2d para el tratamiento de monoterapia de la incontinencia urinaria y una segunda cantidad de AINE que es inferior a una cantidad efectiva de AINE para el tratamiento de monoterapia de la incontinencia urinaria.

25 Como se utiliza en la presente memoria, un "efecto sinérgico" se refiere a un efecto superaditivo que se obtiene cuando las sustancias se administran juntas, en comparación a cuando dichos agentes se administran por separado.

Formas de dosis unitarias

30 La composición farmacéutica se puede formular como formas de dosis unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones intravenosas rápidas, polvos, gránulos, disoluciones estériles parenterales, suspensiones estériles parenterales, emulsiones estériles parenterales, elixires, tinturas, aerosoles o descargas líquidas dosificadas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios. Las formas de dosis unitarias se pueden utilizar para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación, parches transdérmicos y una composición liofilizada. En general, se puede utilizar cualquier administración de principios activos que tiene como resultado la disponibilidad sistémica de dichos principios. Preferentemente, la forma de dosis unitaria es una forma de dosis oral, más preferentemente una forma de dosis oral sólida; por lo tanto, las formas de dosis preferidas son comprimidos, píldoras y cápsulas. Sin embargo, se prefieren asimismo las preparaciones parenterales.

40 Las formas de dosis unitarias sólidas se pueden preparar mezclando los principios activos de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier otro aditivo pretendido tal como se ha descrito anteriormente. La mezcla se realiza normalmente hasta que se obtiene una mezcla homogénea de los principios activos de la presente invención y el vehículo y cualquier otro aditivo pretendido, es decir, los principios activos se dispersan uniformemente por toda la composición. En este caso, la composición se pueden formar en forma de gránulos secos o húmedos.

50 Los comprimidos o pastillas se pueden revestir o preparar de otro modo a fin de formar una forma de dosis unitaria de acción retardada y/o sostenida, tal como formas de dosis de liberación controlada y de liberación retardada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y de dosis externa, presentándose este último en forma de una capa o cubierta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o se retarde su liberación.

55 Los polímeros biodegradables para controlar la liberación de los principios activos comprenden ácido poliláctico, poli(ε-caprolactona), ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

60 En el caso de las formas de dosis líquidas, los principios activos o sus sales fisiológicamente aceptables se disuelven, suspenden o emulsionan, opcionalmente con las sustancias empleadas habitualmente como solubilizantes, emulsionantes u otros coadyuvantes. Los disolventes para las combinaciones activas y las correspondientes sales fisiológicamente aceptables pueden comprender agua, soluciones salinas fisiológicas o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanodiol o glicerol. Además, se pueden utilizar soluciones de glúcidos, tales como soluciones de glucosa o manitol. Se puede utilizar asimismo en la presente invención una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

En la presente invención se contempla asimismo una forma de dosis transdérmica. Las formas transdérmicas pueden comprender un sistema de difusión transdérmica (parches transdérmicos) que utilice un depósito de líquido o de un sistema de matriz de fármaco en adhesivo. Otras formas de dosis transdérmicas comprenden geles tópicos, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosa, y sistemas de administración iontoforéticos (difusión eléctrica). Las formas de dosis transdérmicas se pueden utilizar para la liberación retardada y la liberación sostenida de los principios activos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias de la presente invención para la administración parenteral y, en particular por inyección, habitualmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente. Un vehículo líquido preferido es el aceite vegetal. La inyección puede ser, por ejemplo, intravenosa, epidural, intratecal, intramuscular, intraluminal, endotraqueal o subcutánea.

Los principios activos se pueden administrar asimismo en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los principios activos de la presente invención se pueden acoplar asimismo a polímeros solubles tales como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros comprenden povidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol y polietileno xipolilisina sustituida con residuos palmitoilo.

Administración

La composición farmacéutica o formas de dosis unitaria de la presente invención se pueden administrar por diversas vías, tales como la oral y entérica, intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, transmucosa (comprendiendo la rectal y la bucal) y por inhalación. Preferentemente, se utilizan las vías oral o transdérmica (es decir, con formulaciones sólidas o líquidas o parches para la piel, respectivamente).

Cantidades de dosificación

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que provoca una mejora determinable de por lo menos un síntoma o parámetro de un trastorno específico.

La composición farmacéutica o forma de dosis unitaria de la presente invención se puede administrar según una pauta posológica definida mediante pruebas ordinarias siguiendo las directrices proporcionadas anteriormente a fin de obtener una actividad óptima al mismo tiempo que se reduce al mínimo la toxicidad y los efectos secundarios para un paciente en particular. Sin embargo, dicho ajuste fino de la pauta posológica es ordinario siguiendo las directrices proporcionadas en la presente memoria.

La posología de los principios activos de la presente invención puede variar en función de diversos factores tales como la enfermedad subyacente, la situación del paciente, el peso, el sexo y la edad, y el modo de administración. Se puede determinar fácilmente una cantidad efectiva para tratar un trastorno mediante métodos empíricos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo estableciendo una matriz de posologías y frecuencias de administración, y comparando un grupo de unidades experimentales o pacientes en cada punto de la matriz. La cantidad exacta que se administra a un paciente variará en función del estado y la gravedad de la enfermedad y del estado físico del paciente. Una mejora determinable de cualquier síntoma o parámetro la puede determinar un experto en la materia o puede informar de la misma el paciente al médico. Se comprenderá que cualquier atenuación o mejora clínica o estadísticamente significativa de cualquier síntoma o parámetro de los trastornos de las vías urinarias se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Atenuación o mejora clínicamente significativa indica que es perceptible para el paciente y/o el médico.

Por ejemplo, un paciente puede padecer diversos síntomas de urodinia simultáneamente, tales como, por ejemplo, tenesmo vesical y una frecuencia excesiva de micción o ambos, y estos pueden reducirse utilizando los métodos de la presente invención. En el caso de la incontinencia, cualquier reducción de la frecuencia o el volumen de tránsito involuntario de orina se considera un efecto beneficioso del método actual de tratamiento.

En las composiciones que se dan a conocer, el ligando A2d y el AINE juntos proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación activa de sustancias. Cada sustancia presente en una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación activa de sustancias puede estar presente por sí misma en una cantidad terapéuticamente efectiva o en una cantidad inferior a la óptima (es decir, en una cantidad que es inferior a una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, cuando se utiliza en monoterapia). Una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación activa de ligando A2d y AINE, por ejemplo, puede comprender cada uno del ligando A2d y el AINE en cantidades terapéuticamente efectivas, o uno o ambos de los mismos se pueden encontrar en una cantidad inferior a la óptima. La cantidad óptima terapéuticamente efectiva de una combinación activa de sustancias se ha de determinar experimentalmente, considerando el modo exacto de administración, la

forma en que se administra el medicamento, la indicación hacia la que se dirige la administración, el paciente implicado (por ejemplo, peso corporal, salud, edad, sexo, capacidad de respuesta a un fármaco particular, etc.), y la preferencia y experiencia del médico o veterinario responsable. Tal como se describe en la presente memoria, debido a que existe un efecto sinérgico de la combinación del tratamiento con A2d y AINE, uno o ambos resultarán efectivos juntos en una cantidad inferior a la cantidad efectiva correspondiente como monoterapia.

Las combinaciones de fármacos de, por ejemplo, ligandos A2d y AINE, no son únicamente muy efectivos a dosis relativamente bajas, sino que presentan asimismo una baja toxicidad y producen pocos efectos secundarios. La cantidad de un principio activo a administrar se encuentra habitualmente comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 25 mg/kg/día y más preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 12 mg/kg/día. La cantidad total de principio activo administrado diariamente se encuentra habitualmente comprendida entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 3750 mg, preferentemente entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 1875 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 900 mg. Se comprenderá que no es necesario que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención contengan la cantidad total de la sustancia que es efectiva en el tratamiento de la enfermedad, debido a que dichas cantidades efectivas se pueden alcanzar administrando una pluralidad de dosis de dichas formulaciones farmacéuticas.

En una forma de realización preferida de la presente invención, los compuestos se formulan en forma de cápsulas o comprimidos, comprendiendo preferentemente entre 50 y 200 mg de los compuestos de la presente invención, y se administran preferentemente a un paciente con una dosis total diaria comprendida entre 50 y 400 mg, preferentemente entre 150 y 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 200 mg, para aliviar los trastornos de las vías urinarias inferiores sometidas a tratamiento con un ligando A2d y un AINE.

Una composición farmacéutica para administración parenteral contiene entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 100% en peso de los principios activos de la presente invención, basándose en el 100% en peso de la composición farmacéutica total.

En general, las formas de dosificación transdérmicas contienen entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 100% en peso de los principios activos con respecto al 100% del peso total de la forma de dosificación.

Politerapia

Tal como se usa en la presente memoria, el término "poli", utilizado junto con los términos "terapia", "tratamiento" o "administración", se refiere a la terapia, tratamiento o administración de, o con, una primera cantidad de un ligando A2d y una segunda cantidad de un AINE, en el que las cantidades primera y segunda comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar por lo menos un síntoma de un trastorno de las vías urinarias inferiores en un paciente que necesite tratamiento. El término "politerapia" comprende la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de un modo sustancialmente concomitante, tal como en una composición farmacéutica única, por ejemplo, una cápsula o comprimido con una proporción fija entre las cantidades primera y la segunda, o una pluralidad de cápsulas o comprimidos individuales para cada uno. El término "politerapia" comprende asimismo la administración de cantidades primera y segunda del compuesto en forma secuencial, en cualquier orden. Cuando la politerapia implica la administración secuencial de la primera cantidad de, por ejemplo, un ligando A2d y la segunda cantidad de un AINE, se administran los compuestos lo suficientemente próximos en el tiempo para obtener el efecto terapéutico pretendido. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede provocar el efecto terapéutico pretendido, puede variar desde minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético. Por ejemplo, se pueden administrar un ligando A2d y un AINE en cualquier orden dentro de aproximadamente 16 horas de diferencia entre sí, dentro de aproximadamente 8 horas de diferencia entre sí, dentro de aproximadamente 4 horas de diferencia entre sí, dentro de aproximadamente 1 hora de diferencia entre sí, dentro de aproximadamente 30 minutos de diferencia entre sí o dentro de aproximadamente 10 minutos de diferencia entre sí.

Para la politerapia con ligandos A2d y AINE, la proporción de la posología diaria de A2d: AINE se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 200:1 p/p (es decir, en peso). Las proporciones preferidas de A2d:AINE administrados en politerapia son aproximadamente 100:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1 y 1:1. Una proporción más preferida de A2d:AINE administrados en politerapia es 30:1, y una relación aún más preferida de A2d:AINE administrados en politerapia es de 10:1.

En ciertas formas de realización, las dosis diarias de ligando A2d y AINE administrados en politerapia para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, son de 10-20 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 20-50 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 50-100 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 100-300 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 300-600 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 600-900 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 900-1200 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 1200-1500 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; 1500-1800 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE; y 1800-2100 mg de ligando A2d y 5-10 mg de AINE.

mg de AINE.

5 En ciertas formas de realización, las dosis diarias de ligando A2d y AINE administrados en politerapia para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, son de 10-20 mg de ligando A2d y 10-20 mg de AINE; 20-50 mg de ligando A2d y 20-50 mg de AINE; 50-100 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 100-300 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 300-600 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 600-900 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 900-1200 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 1200 a 1500 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 1500-1800 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; 1800-2100 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE; y 2100-2400 mg de ligando A2d y 25-50 mg de AINE.

10 En ciertas formas de realización, las dosis diarias de ligando A2d y AINE administrados en politerapia para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, son de 50-100 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 100-300 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 300-600 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 600-900 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 900-1200 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 1200-1500 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 1500-1800 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; 1800-2100 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE; y 2100-2400 mg de ligando A2d y 50-100 mg de AINE.

15 En ciertas formas de realización, las dosis diarias de ligando A2d y AINE administrados en politerapia para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, son de 100-300 mg de ligando A2d y 100-300 mg de AINE; 300-600 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; 600-900 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; 900-1200 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; 1200-1500 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; 1500-1800 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; 1800-2100 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE; y 2100-2400 mg de ligando A2d y 100-500 mg de AINE.

20 En ciertas formas de realización, las dosis diarias de ligando A2d y AINE administrados en politerapia para el tratamiento de trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, son de 300-600 mg de ligando A2d y 300-600 mg de AINE; 600-900 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE; 900-1200 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE; 1200-1500 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE; 1500-1800 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE; 1800-2100 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE; y 2100-2400 mg de ligando A2d y 500-1000 mg de AINE.

25 En las formas de realización preferidas, una politerapia de por lo menos un A2d y por lo menos un AINE que se administran para tratar trastornos de las vías urinarias inferiores, por ejemplo incontinencia urinaria, comprende gabapentina y un AINE administrados en una de las combinaciones anteriores de posologías diarias. Se prefiere más una politerapia de gabapentina y un AINE seleccionados de entre diclofenaco, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida, celecoxib, sulindaco y diflunisal administrados en una de las combinaciones anteriores de posologías diarias. Se prefiere aún más una politerapia de gabapentina y un AINE seleccionado de entre naproxeno, flurbiprofeno, nimesulida y diflunisal.

30 Una composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria se puede administrar en una sola dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis fraccionadas. Además, se puede pretender la administración simultánea o secuencial de otro compuesto para el tratamiento de la enfermedad. El orden de administración dependerá de diversos factores que comprenden edad, peso, sexo y enfermedad del paciente; la gravedad y la etiología de los trastornos a tratar, la vía de administración, las funciones renal y hepática del paciente, los antecedentes de tratamiento del paciente y la sensibilidad del paciente. La determinación del orden de administración se puede ajustar y dicho ajuste es ordinario según las directrices proporcionadas en la presente memoria.

Equipos envasados

35 En otra forma de realización, se proporciona un equipo envasado que contiene una o más de formulaciones farmacéuticas a administrar, es decir, una o más formulaciones farmacéuticas que contiene un ligando A2d y un AINE a administrar juntos para tratar un trastorno de las vías urinarias inferiores, un recipiente, preferentemente sellado, para alojar las una o más formulaciones durante el almacenamiento y antes de su utilización, y las instrucciones para proceder a la administración del fármaco de un modo efectivo para el tratamiento de un trastorno de las vías urinarias inferiores en un paciente. Las instrucciones comprenderán habitualmente instrucciones escritas en un prospecto y/o en una etiqueta. En función del tipo de formulación y del modo de administración pretendido, el equipo puede comprender asimismo un dispositivo para administrar la formulación. La formulación puede ser cualquier formulación apta tal como se ha descrito en la presente memoria. Por ejemplo, la formulación puede ser una forma farmacéutica oral que comprenda una dosis unitaria de principios activos seleccionados. El equipo puede comprender una pluralidad de formulaciones de dosis distintas del mismo principio. El equipo puede comprender asimismo una pluralidad de formulaciones de principios activos distintos. Si se encuentra presente más de una formulación, por ejemplo, a fin de proporcionar dosificaciones repetitivas, dichas formulaciones pueden ser las mismas, o pueden ser distintas en lo que se refiere a la dosis, la composición química y/o forma física.

Excepto cuando el contexto indique lo contrario, las proporciones de compuestos especificados en la presente memoria se refieren a cantidades relativas de peso respecto a peso (p/p).

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1A representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con vehículo (círculo), gabapentina (cuadrado claro), diclofenaco (cuadrados oscuros), flurbiprofeno (estrella) y nimesulida (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con solución salina).

10 La figura 1B representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con vehículo (círculo), la pregabalina (cuadrado claro), naproxeno (triángulo) y sulindaco (estrella). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

15 La figura 2 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con naproxeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o una combinación naproxeno:gabapentina (proporción 1:3 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

20 La figura 3 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con naproxeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación naproxeno:gabapentina (proporción 1:10 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

25 La figura 4 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con naproxeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación naproxeno:gabapentina (proporción 1:30 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

30 La figura 5 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con naproxeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación naproxeno:gabapentina (proporción 1:60 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

35 La figura 6 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con naproxeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación naproxeno:gabapentina (proporción 1:100 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

40 La figura 7 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con flurbiprofeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación flurbiprofeno:gabapentina (proporción 1:100 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

45 La figura 8 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con nimesulida (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación nimesulida:gabapentina (proporción 1:3 de dosis fija) (estrella). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

50 La figura 9 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con nimesulida (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación nimesulida:gabapentina (proporción 1:10 de dosis fija) (estrella). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

55 La figura 10 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con diclofenaco (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación diclofenaco:gabapentina (proporción 1:10 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia

(infusión de la vejiga con disolución salina).

5 La figura 11 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con flurbiprofeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación flurbiprofeno:gabapentina (proporción 1:10 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

10 La figura 12 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con sulindaco (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación sulindaco:gabapentina (proporción 1:10 de dosis fija) (estrella). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

15 La figura 13 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con flurbiprofeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación flurbiprofeno:gabapentina (proporción 1:26 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

20 La figura 14 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con flurbiprofeno (círculo), gabapentina (cuadrado) o la combinación flurbiprofeno:gabapentina (proporción 1:80 de dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

25 La figura 15 representa el cambio en la capacidad de la vejiga tras el tratamiento con flurbiprofeno (círculo), la pregabalina (cuadrado) o la combinación flurbiprofeno:pregabalina (proporción 1:10 a dosis fija) (estrella) y la curva acumulada teórica calculada a partir de los datos de la respuesta con una sola dosis (triángulo). Los resultados se expresan como el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores de referencia (infusión de la vejiga con disolución salina).

Ejemplos

Ejemplo 1. Cistometría en ratas anestesiadas con una infusión de la vejiga con ácido acético

35 Preparación de los animales. Se anestesiaron ratas hembra (225-250 g de peso corporal) con uretano (1,25 g/kg s.c.) y se introdujo un catéter (PE-50, 0,58 mm de D.I. x 0,96 mm de D.O.) en la vena yugular para la administración intravenosa de fármacos. Se realizó una incisión abdominal inferior y se introdujo un segundo catéter PE-50 en la cúpula vesical para llenar la vejiga y registrar la presión, y se procedió a la sutura de la incisión.

40 Los grupos de ratas se trataron con solo AINE (n = 6-8) y solo gabapentina o pregabalina (n = 6-8) siguiendo un protocolo de dosis acumulativa - respuesta. Se probaron distintas proporciones de dosis de AINE y gabapentina o pregabalina (n = 6-8) en administración única no acumulativa.

45 Preparación de fármacos y volumen de administración. Se disolvieron gabapentina, naproxeno (sal sódica) y diclofenaco (sal sódica) en agua destilada. Se disolvieron nimesulida, flurbiprofeno y sulindaco en agua destilada que contenía DMF (25% v/v) y Tween 80 (8% v/v). Las dosis se administraron mediante inyección en un volumen de 1 ml por kg de peso corporal.

50 Diseño experimental:

a) Se procedió a la infusión continua de solución salina a un ritmo de 0,055 ml/min mediante una bomba peristáltica a través de un catéter de llenado vesical durante 60 minutos para obtener unos valores de referencia de la actividad de la vejiga. A continuación, se detuvo la bomba de infusión y se vació la vejiga de líquido residual por capilaridad a través del catéter de infusión. Tras dicho procedimiento, se realizó un cistometrograma de relleno único a fin de determinar los dos parámetros urodinámicos: capacidad volumétrica de la vejiga (BVC) y presión de la micción (MP) (VALORES BVC y MP BASALES).

60 b) Posteriormente, se procedió a la infusión de una disolución de ácido acético al 0,25% en disolución salina en la vejiga a la misma velocidad de flujo para provocar la irritación de la vejiga. Tras 30 minutos de infusión de ácido acético, se realizaron 3 inyecciones de vehículo a intervalos de 20 minutos. A continuación, se detuvo la bomba de infusión, se vació la vejiga y se registró un cistometrograma de relleno único tal como se indicó anteriormente (VALORES BVC y MP TRAS LA IRRITACIÓN).

65 c) A continuación, se administró una dosis única de gabapentina, pregabalina o AINE por vía intravenosa y tras 20 min se detuvo la bomba de infusión, se vació la vejiga y se obtuvo un cistometrograma de relleno único tal como se

indicó anteriormente (VALORES BVC y MP TRAS EL TRATAMIENTO). Se repitió dicho procedimiento tres veces a fin de seguir protocolo de dosis acumulativa - respuesta.

5 Para la combinación de gabapentina + AINE y pregabalina + AINE se realizó únicamente una sola administración intravenosa / rata en las mismas condiciones.

Análisis de los datos

10 La BVC se define como el volumen (ml) de líquido (disolución salina o ácido acético diluido) infundido en la vejiga necesario para provocar contracciones del detrusor y a continuación la micción. MP se define como la máxima presión intravesical (mm de Hg) determinada por la contracción del detrusor durante la micción.

15 Únicamente se utilizaron las ratas que presentaron una reducción en la capacidad de la vejiga entre el 50% y el 90% tras la infusión de ácido acético.

20 Los cambios en la capacidad de la vejiga para cada animal se expresaron como "el porcentaje de la capacidad en volumen de la vejiga con respecto a los valores basales (infusión de disolución salina)" y un aumento de este índice se utilizó como medida de la eficacia (recuperación de la irritación con respecto al valor de referencia). Los datos de los experimentos en los que se administró cada fármaco por separado se utilizaron para calcular curvas teóricas de efectos acumulativos para cada combinación de proporción fija. La curva acumulada calculada se comparó con la curva de politerapia experimental mediante un análisis de la varianza bivariante a fin de evaluar el efecto sinérgico o aditivo mediante la comparación con la dosis equiefectiva, por ejemplo, DE_{60} para la recuperación de la capacidad de la vejiga con respecto al valor de referencia, para las dos curvas tal como se describe en R. Tallarida, *Drug synergism and dose-effect data analysis* ("Sinergia de fármacos y análisis de datos de dosis-efecto", 57-87 (2000) Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton FL.

Resultados

30 Los resultados se proporcionan en las Tablas 1 a 16 y las figuras 1A a 15. La infusión de la vejiga con ácido acético provocó una reducción significativa de la BVC. La mayoría de las combinaciones analizadas presentaron actividad sinérgica (es decir, superaditiva) en el aumento de la capacidad volumétrica de la vejiga en este modelo animal de vejiga hiperactiva.

35 Los valores de la MP de referencia (durante la infusión de disolución salina) se encontraron en el intervalo normal (mmHg 20-40) y variable. La infusión de ácido acético provocó en general un aumento de la MP que se recuperó hasta los valores de referencia tras el tratamiento con gabapentina, pregabalina o antiinflamatorios no esteroideos (datos no representados).

Tabla 1

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Diclofenaco		41±10	63±13	82±15					
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Nimesulida		38±10	36±12	37±7	47±15				
Sulindaco		27±5	39±11	34±8	38±4	54±8			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
Pregabalina					31±6	35±6		52±8	
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±2	36±4						

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo

Tabla 2

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	3+10			10+30					
Proporción naproxeno: gabapentina (1:3)	47±6	Efecto aditivo		72±6	Se supone sinergia				

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 3

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	1+10	3+30	10+100						
Proporción naproxeno: gabapentina (1:10)	51±11	83±16	124±21	Sinergia (p < 0,01)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 4

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	1+10								
Proporción naproxeno: gabapentina (1:30)	73±17	Se supone sinergia							
Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples									

5

Tabla 5

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	1+60								
Proporción naproxeno: gabapentina (1:60)	73±10	Se supone sinergia							
Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples									

Tabla 6

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Naproxeno		29±8	36±8	41±7	48±11	60±12			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,1+10	0,3+30	1+100						
Proporción naproxeno: gabapentina (1:100)	27±5	57±10	79±11	Sinergia (p < 0,01)					
Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples									

10

Tabla 7

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,03+3	0,1+10	0,3+30						
Proporción flurbiprofeno: gabapentina (1:100)	28±7	44±6	117±23	Sinergia (p < 0,01)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

5

Tabla 8

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Nimesulida		38±10	36±12	37±7	47±15				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	10+30								
Proporción nimesulida: gabapentina (1:3)	64±11	Se supone sinergia							

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 9

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Nimesulida		38±10	36±12	37±7	47±15				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	1+10	3+30	10+100						
Proporción nimesulida: gabapentina (1:10)	69±10	73±8	134±24	Sinergia (p < 0,01)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 10

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Diclofenaco		41±10	63±13	82±15					
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,1+1	0,3+3	1+10						
Proporción diclofenaco: gabapentina (1:10)	38±8	50±10	77±12	Sinergia (p < 0,01)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 11

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±1-	73±12				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,1+1	0,3+3	1+10	3+30					
Proporción flurbiprofeno: gabapentina (1:10)	46±6	70±12	74±14	92±16	Sinergia (p < 0,01)				

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 12

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Sulindaco		27±5	39±11	34±8	38±4	54±8			
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	1+10	3+30	10+100						
Proporción sulindaco: gabapentina (1:10)	41±7	69±10	116±19	Sinergia (p < 0,05)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 13

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,13+3,3	0,39+10	1,17+30	3,5+90					
Proporción flurbiprofeno: gabapentina (1:26)	45±5	54±9	80±14	117±18	Sinergia (p < 0,05)				

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

5

Tabla 14

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Gabapentina						27±4	51±15	55±9	82±12
	0,058+4,63	0,115+9,25	0,23+18,5	0,46±37					
Proporción flurbiprofeno: gabapentina (1:80)	47±8	66±10	91±10	118±25	Sinergia (p < 0,05)				

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 15

% de la capacidad volumétrica de la vejiga (con respecto al valor de referencia) ± E.S.									
Compuesto	Dosis (mg/kg) i.v.								
	1ª adm.	2ª adm.	3ª adm.						
Vehículo	32±2	31±3	36±4						
	0,1	0,3	1,0	3	10	30	60	100	300
Flurbiprofeno	43±11	42±6	49±9	62±10	73±12				
Pregabalina					31±6	35±6		52±8	
	0,3+3	1+10	3+30						
Proporción flurbiprofeno: pregabalina (1:10)	62±10	88±12	108±9	Sinergia (p < 0,05)					

Los fármacos simples se administraron de un modo acumulativo. Las dosis de politerapia fueron administraciones simples

Tabla 16

DE₆₀ de recuperación de la capacidad volumétrica de la vejiga hasta el valor de referencial			
Compuesto	DE₆₀ (CL 95%)	Proporción DE₆₀ acumulada / DE₆₀ experimental	Análisis de la varianza
Flurbiprofeno	2,34 (nc-4,77)		
Naproxeno	44,7 (0,8-88,6)		
Diclofenaco	0,85 (0,80-0,90)		
Nimesulida	>>10		
Sulindaco	>30		
Gabapentina	112 (75-149)		
Pregabalina	300,5 (n.c.-n.c.)		
Naproxeno + gabapentina 1:10 Acumulada calculada Experimental	122,2 (79,9-154,5) 15,0 (11,9-18,1)	8,15	P < 0,01
Naproxeno + gabapentina 1:100 Acumulada calculada Experimental	120,8 (107,9-133,7) 40,6 (22,5-58,7)	2,97	P < 0,01
Flurbiprofeno + gabapentina 1:10 Acumulada calculada Experimental	20,4 (18,8-22,0) 2,60 (0,22-5,00)	7,85	P < 0,01
Flurbiprofeno + gabapentina 1:100 Acumulada calculada Experimental	75,0 (61,9-88,1) 9,1 (nc-24,1)	8,24	P < 0,01
Diclofenaco + gabapentina 1:10 Acumulada calculada Experimental	8,04 (7,93-8,15), 5,08 (4,08-6,08)	1,58	P < 0,01
Nimesulida + gabapentina 1:10 Acumulada calculada Experimental	124,4 (82,7-166,1) 11,0 (1,2-21,0)	11,3	P < 0,01
Sulindaco + gabapentina 1:10 Acumulada calculada Experimental	125,4 (92,8-157,3) 21,4 (8,9-34,0)	5,86	P < 0,05
Flurbiprofeno + gabapentina 1:26 Acumulada calculada Experimental	31,6 (16,6-46,6) 9,5 (1,9-17,0)	3,33	P < 0,05
Flurbiprofeno + gabapentina 1:80 Acumulada calculada Experimental	59,4 (28,2-90,6) 7,3 (6,2-8,5)	8,14	P < 0,05
Flurbiprofeno + pregabalina 1:10 Acumulada calculada Experimental	21,9 (7,4-36,3) 2,9 (2,1-3,6)	7,55	P < 0,05

REIVINDICACIONES

1. Ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) seleccionado de entre gabapentina, pregabalina, (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S,4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina o una mezcla de dos o más de los mismos, para utilizar en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

5

10
2. Fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para su utilizar en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de una ligando subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) seleccionado de entre gabapentina, pregabalina, (1R, 5R, 6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S,4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, o una mezcla de dos o más de los mismos.

15

20
3. AINE para utilizar según la reivindicación 2, que es un inhibidor de la COX.

25
4. AINE para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, que es celecoxib, diclofenaco, diflunisal, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida o sulindaco.

30
5. Ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) seleccionado de entre gabapentina, pregabalina, (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0] heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S, 4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, o una mezcla de dos o más de los mismos, y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para utilizar simultánea o secuencialmente en el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece de un trastorno de las vías urinarias inferiores.

35
6. Ligando A2d y AINE para utilizar según la reivindicación 5 en el que el AINE es un inhibidor de la COX.

40
7. Ligando A2d y AINE para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 en el que el AINE es celecoxib, diclofenaco, diflunisal, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida o sulindaco.

45
8. Utilización de un ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) seleccionado de entre gabapentina, pregabalina, (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S,4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, o una mezcla de dos o más de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece de un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

50
9. Utilización de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un paciente que padece de un trastorno de las vías urinarias inferiores junto con la administración previa, simultánea o posterior de un ligando de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio (A2d) seleccionado de entre gabapentina, pregabalina, (1R,5R,6S)-6-aminometil-6-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, 5-(1-aminometilciclohexilmetil)-1H-tetrazol, (3S, 4S)-(1-aminometil-1-carboximetil-3,4-dimetilciclopentano, (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometil-3-carboximetilbicyclo[3.2.0]heptano, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)-prolina o (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, o una mezcla de dos o más de los mismos.

55

60

10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 en el que el AINE es un inhibidor de la COX.
11. Utilización según la reivindicación 10 en el que el AINE es celecoxib, diclofenaco, diflunisal, flurbiprofeno, naproxeno, nimesulida o sulindaco.

5

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

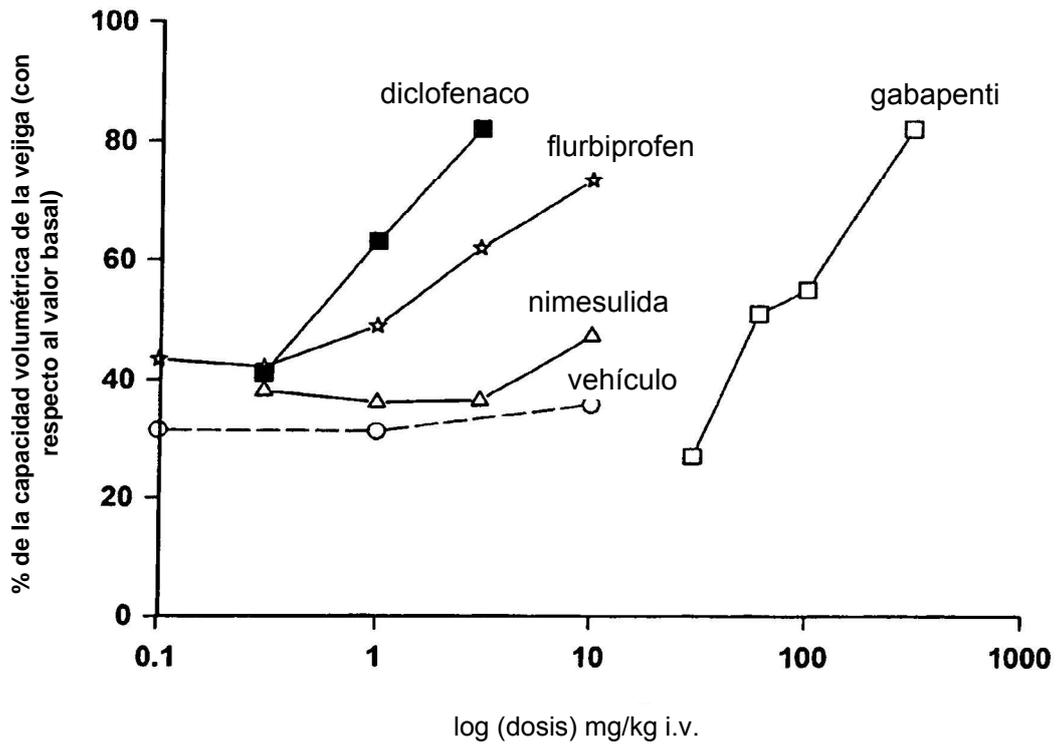


FIG. 1A

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

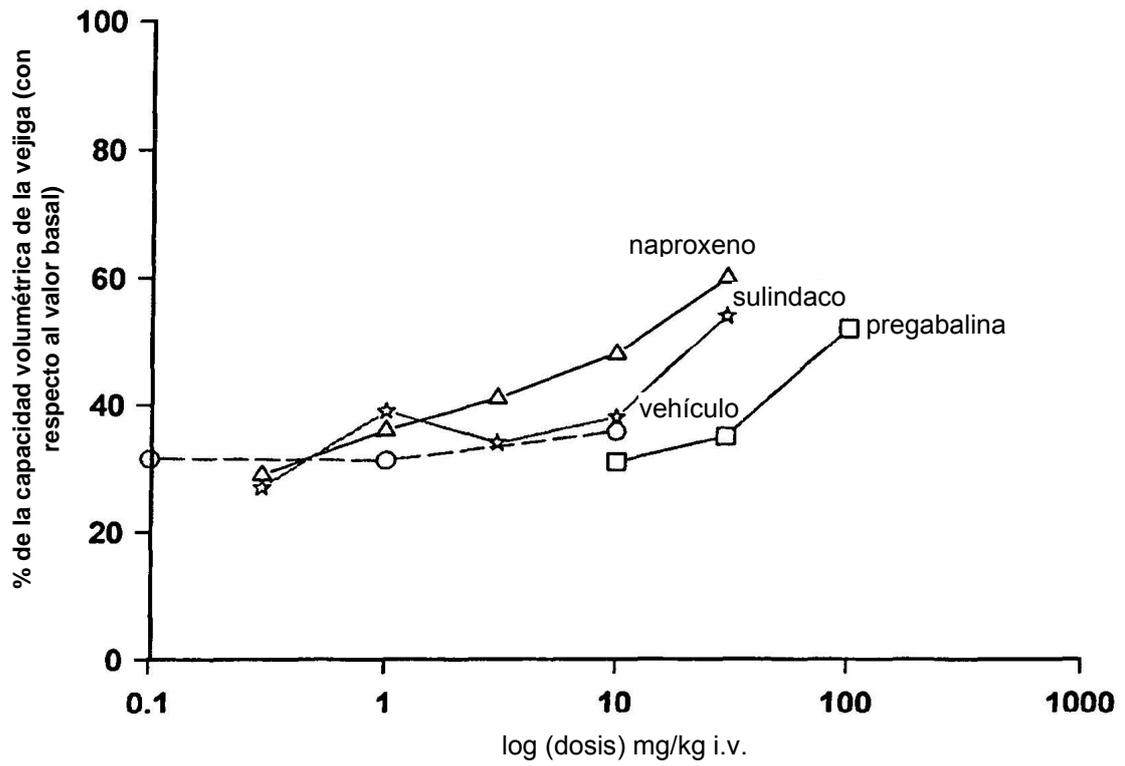


FIG. 1B

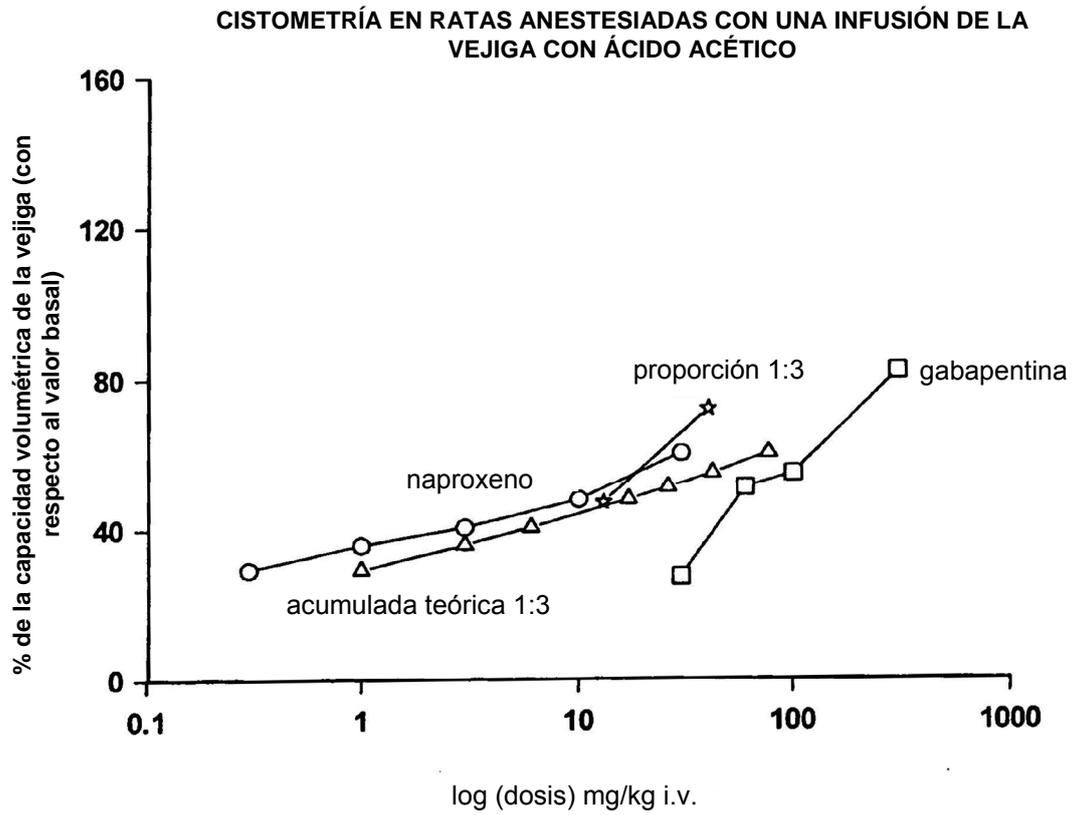


FIG. 2

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

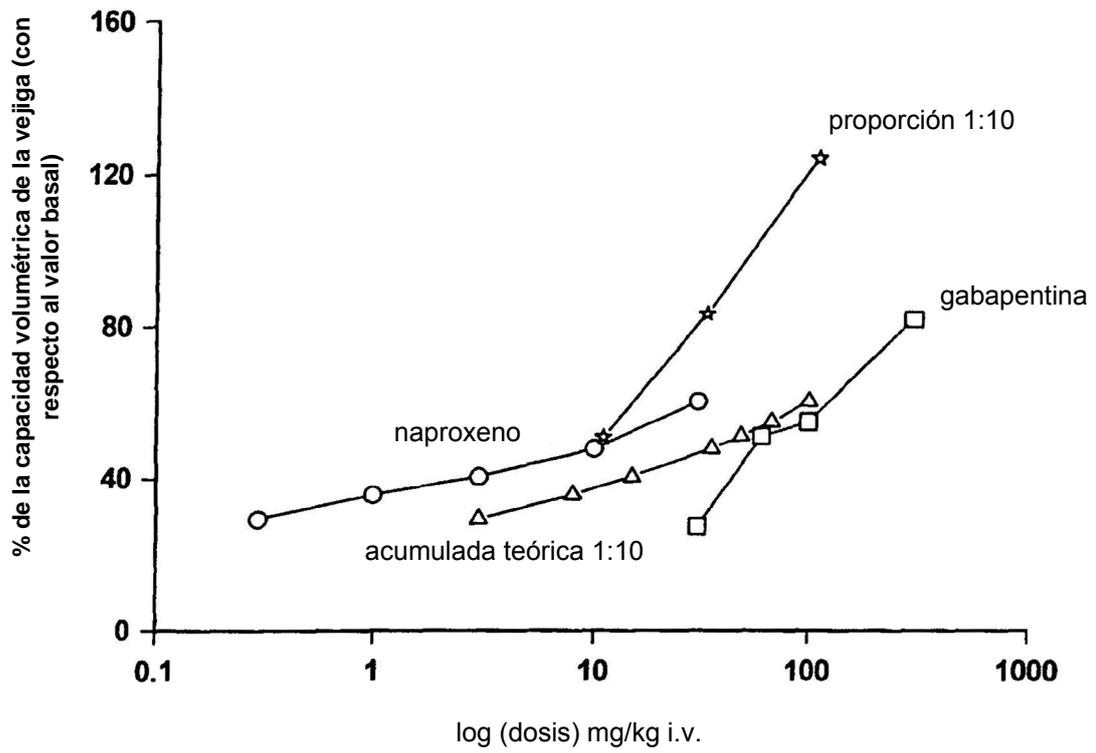


FIG. 3

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

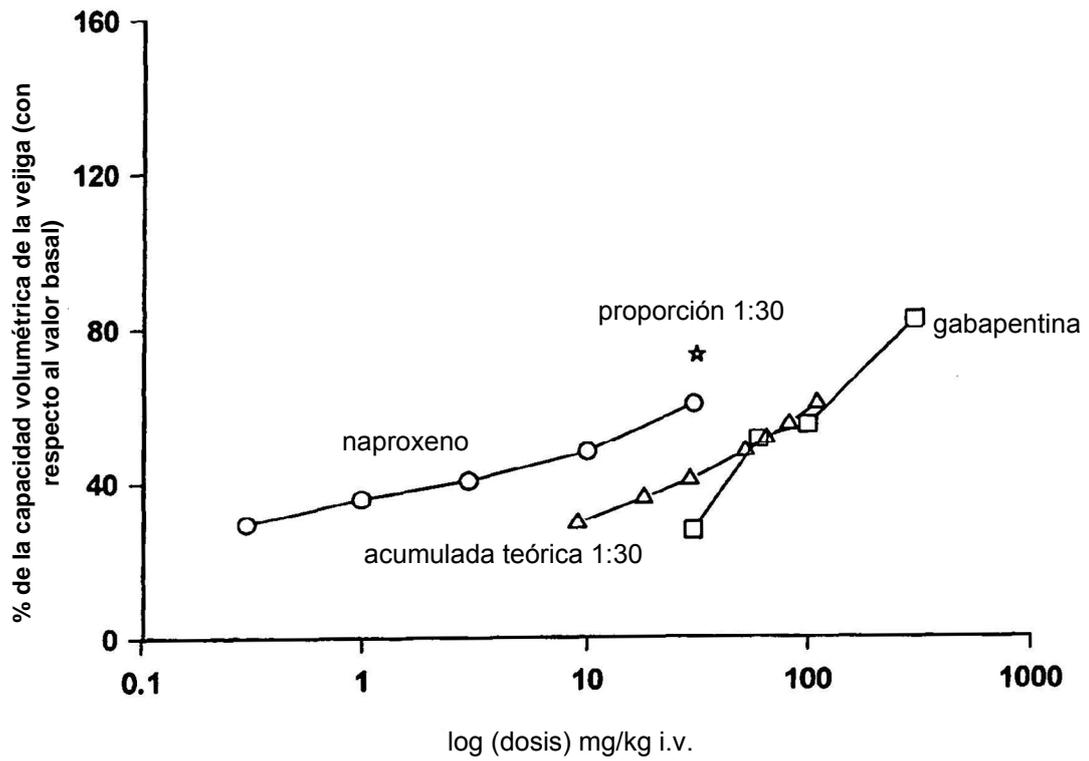


FIG. 4

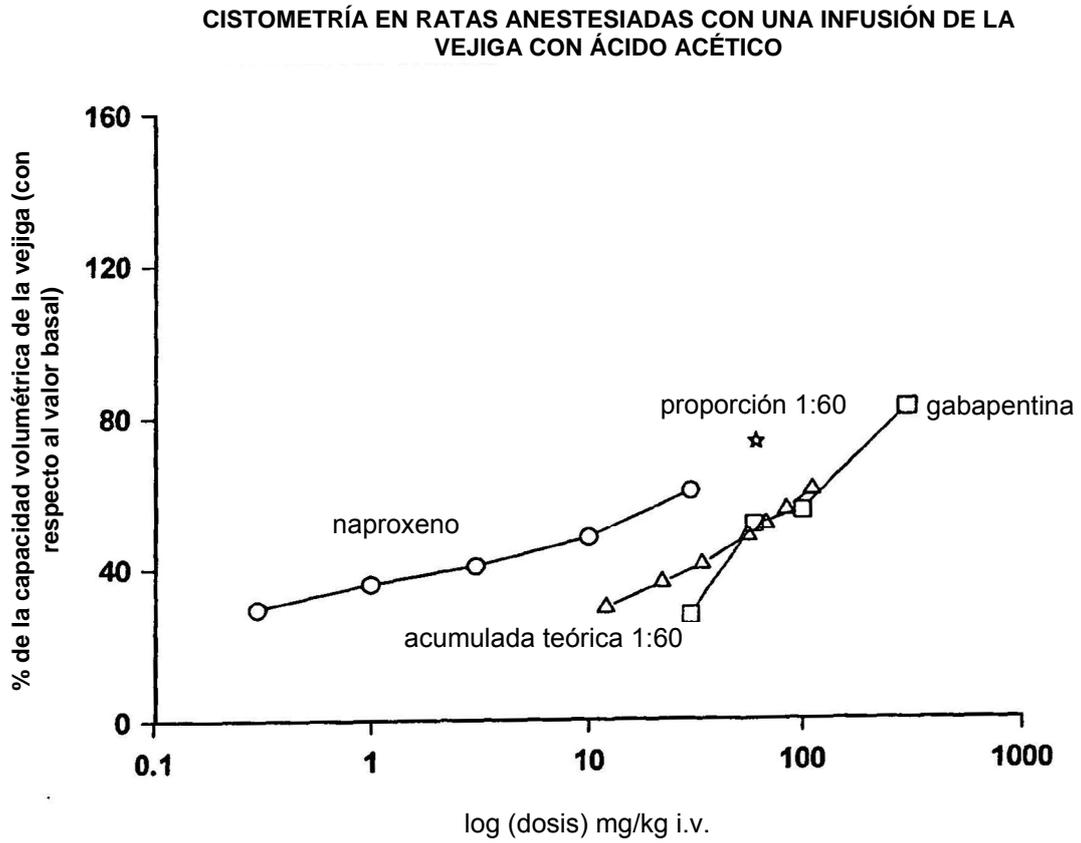


FIG. 5

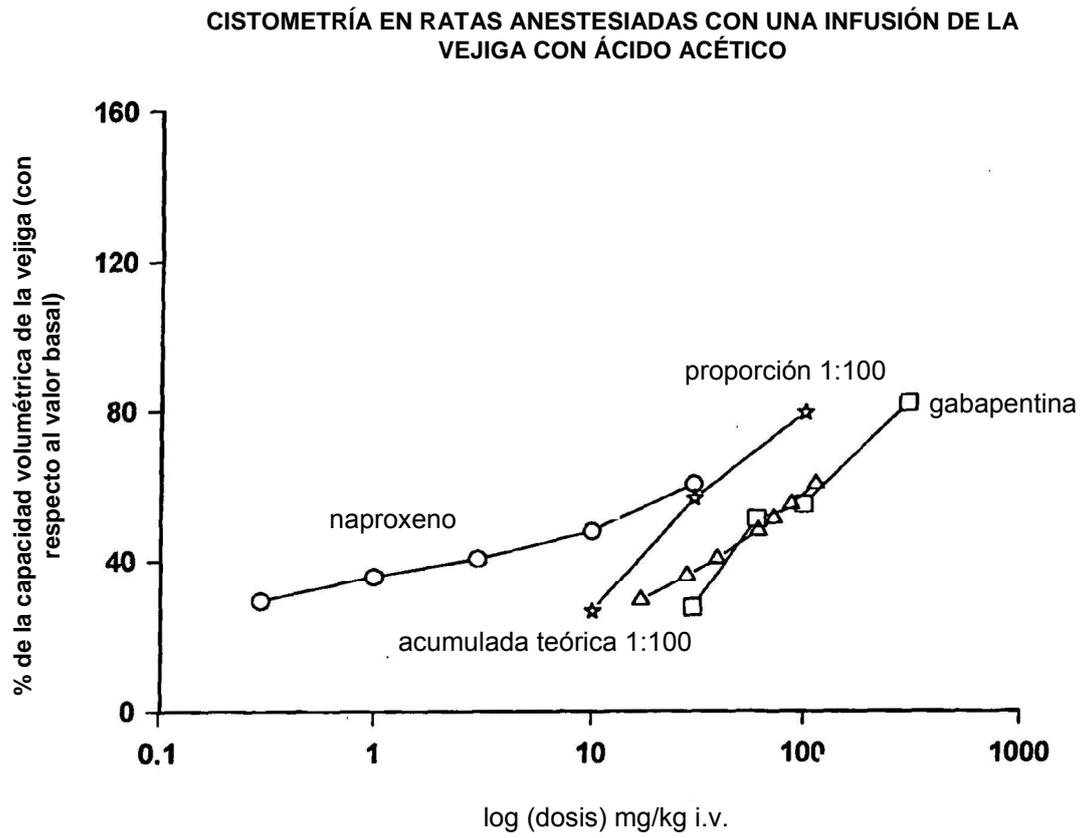


FIG. 6

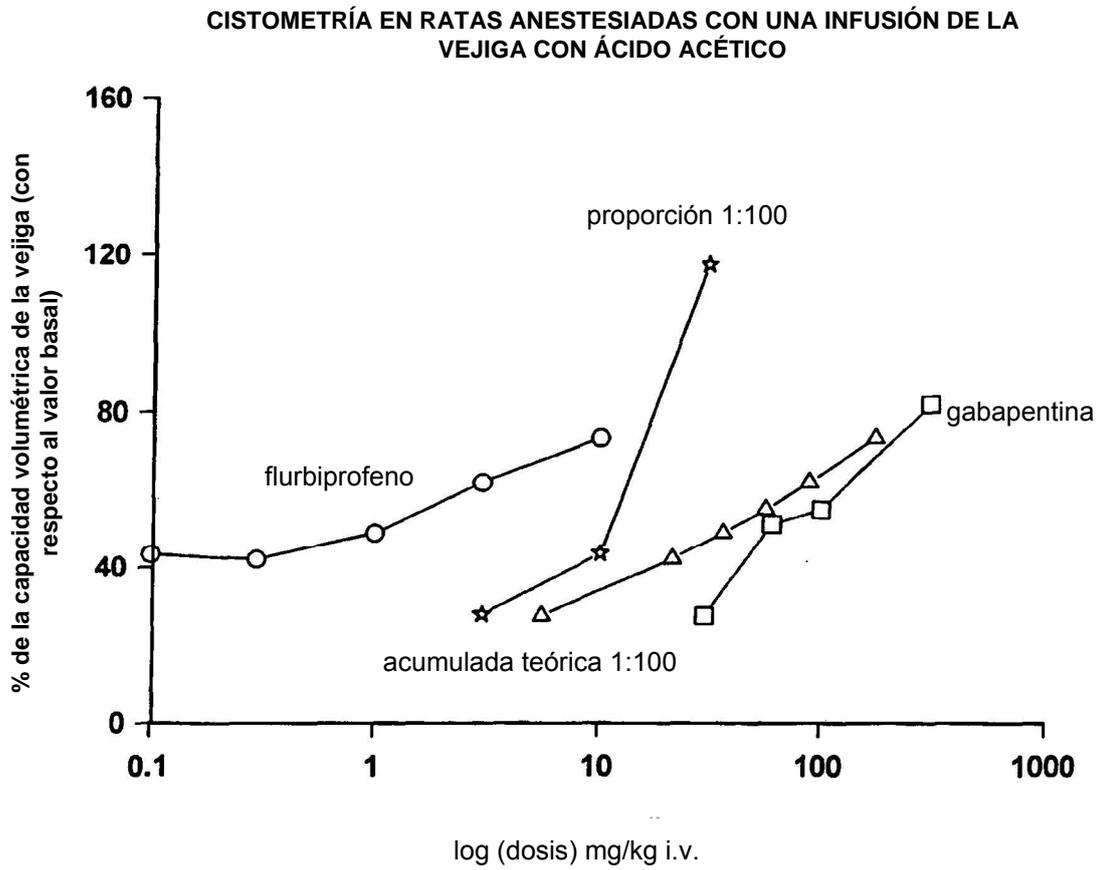


FIG. 7

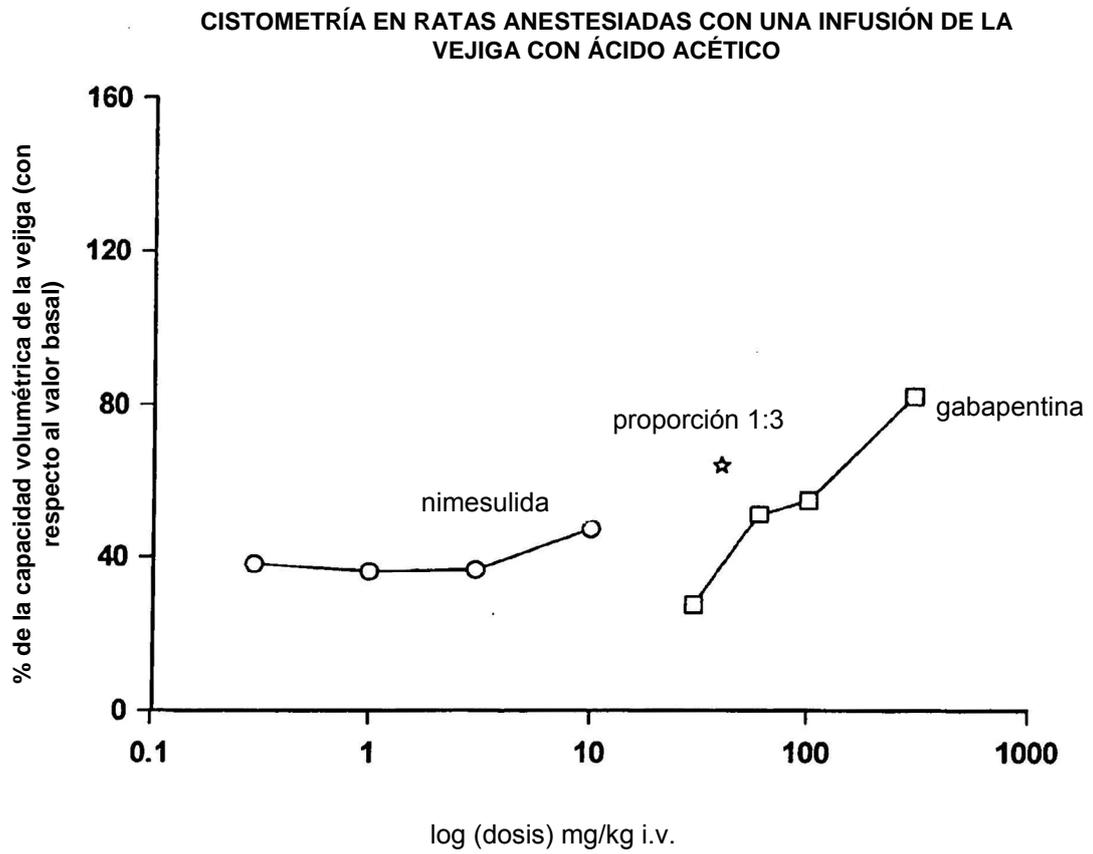


FIG. 8

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

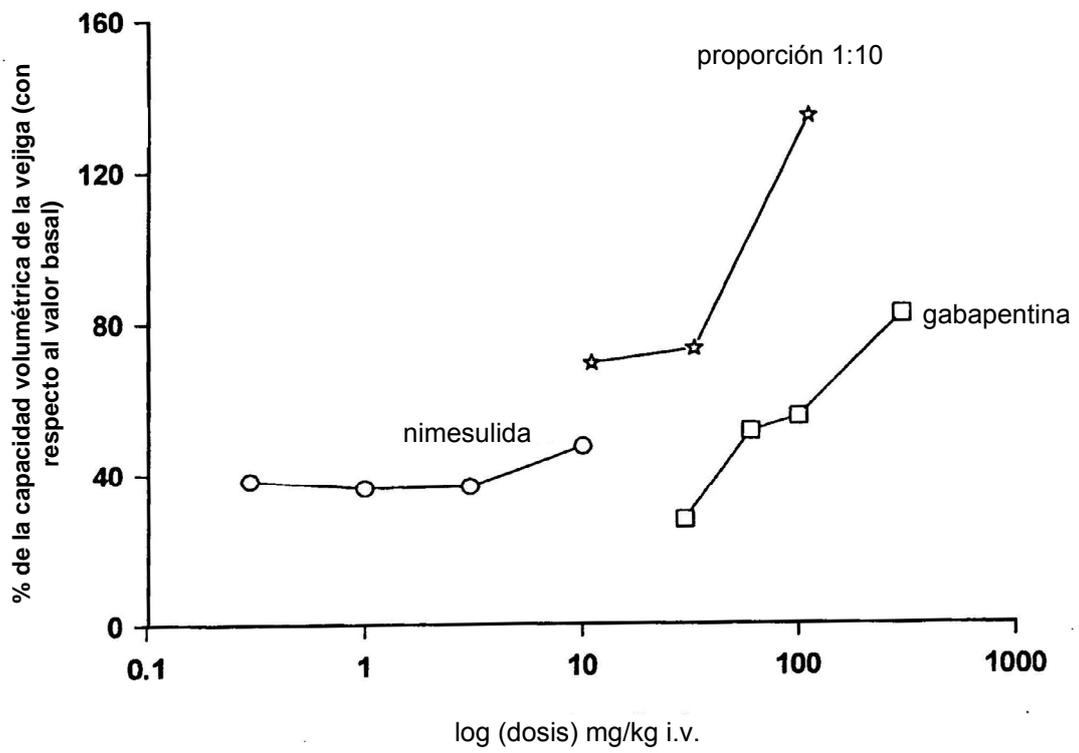


FIG. 9

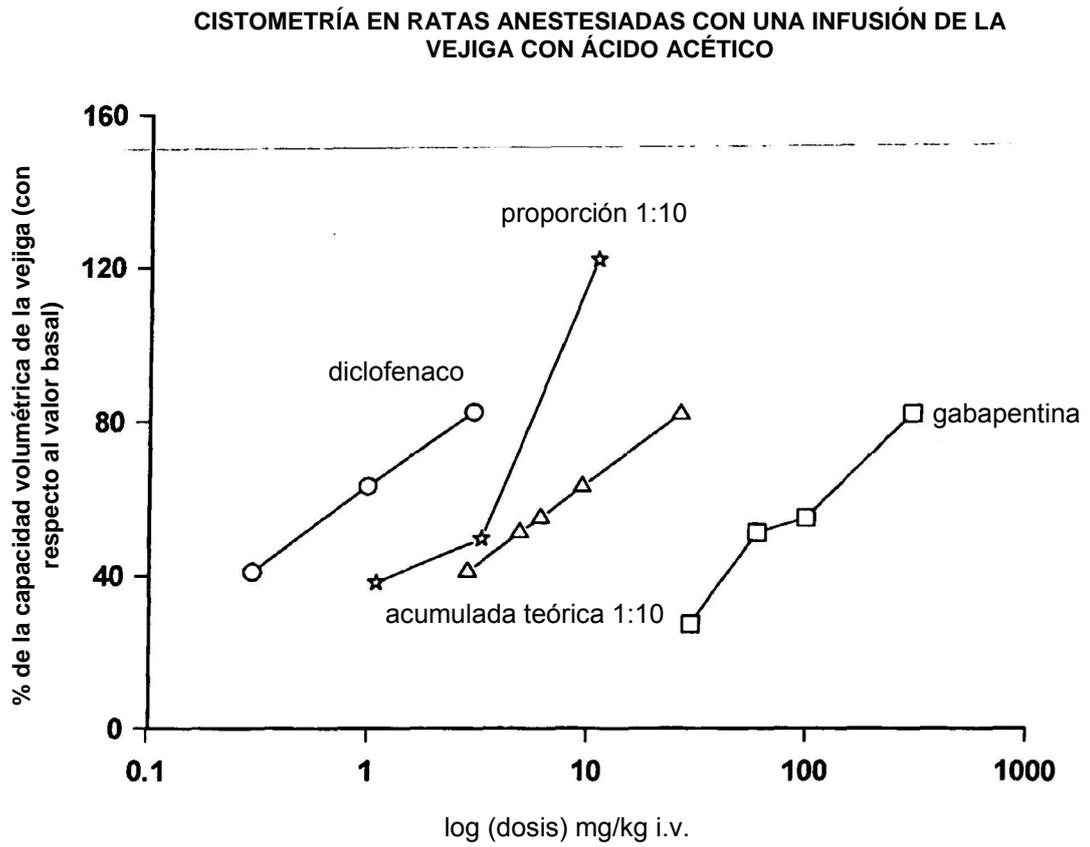


FIG. 10

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

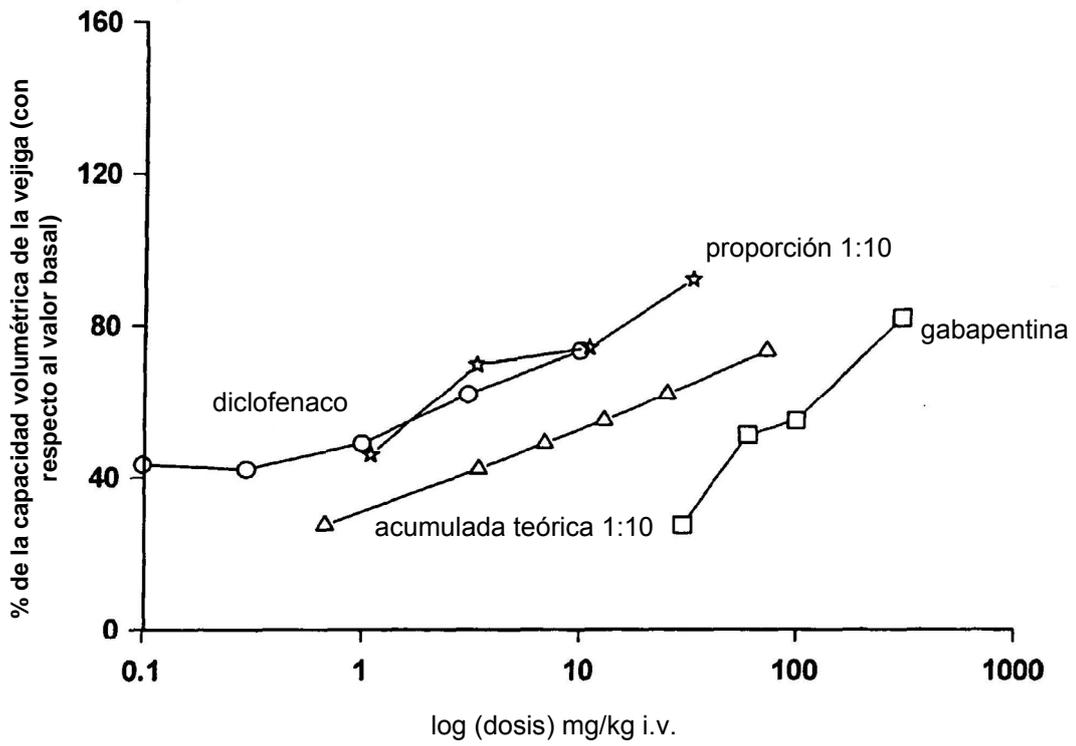


FIG. 11

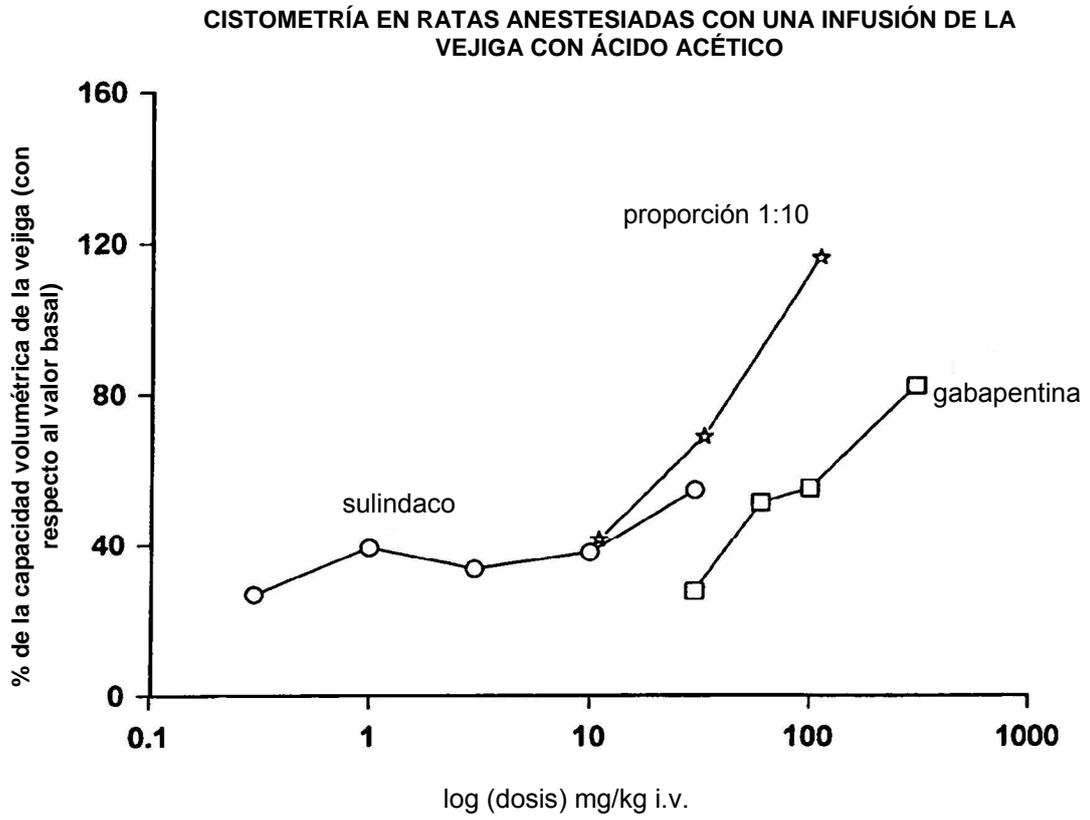


FIG. 12

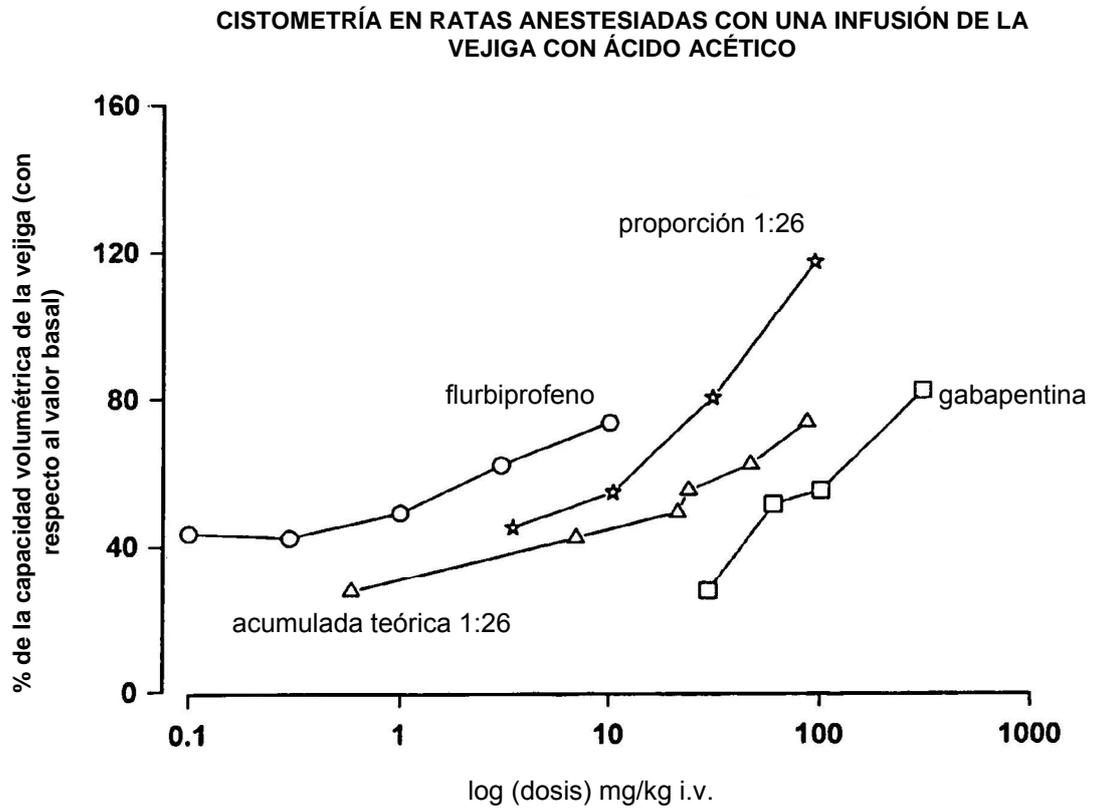


FIG. 13

CISTOMETRÍA EN RATAS ANESTESIADAS CON UNA INFUSIÓN DE LA VEJIGA CON ÁCIDO ACÉTICO

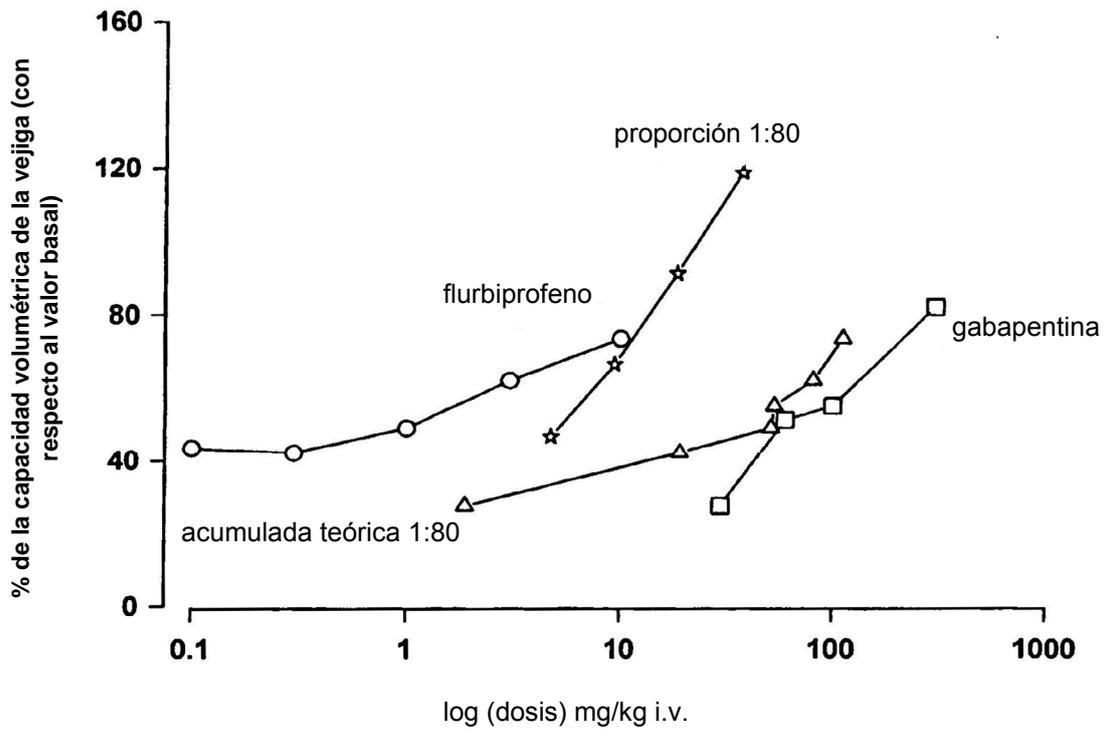


FIG. 14

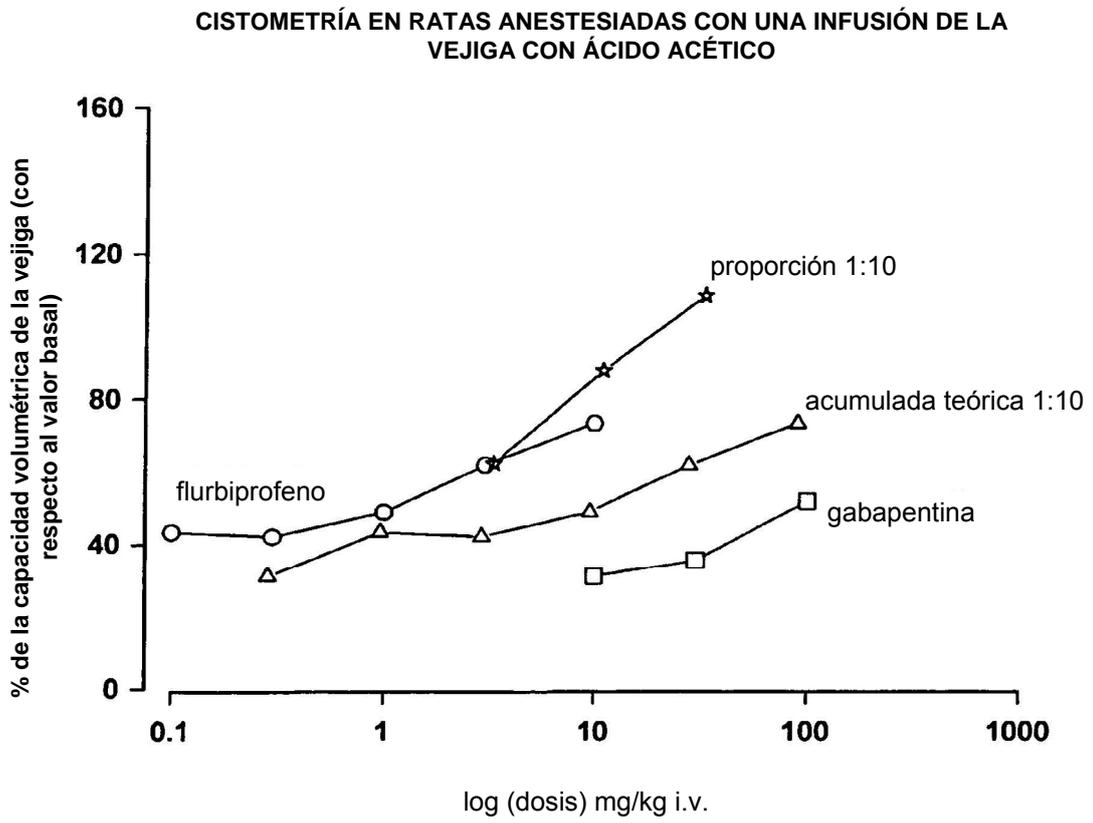


FIG. 15