



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 719**

51 Int. Cl.:
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02741446 .5**
96 Fecha de presentación : **08.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1405638**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Composición farmacéutica comprendiendo quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato para el tratamiento de la cistitis intersticial y/o la prostatitis no bacteriana.**

30 Prioridad: **10.07.2001 JP 2001-209041**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es: **Ikeda, Ken y**
Takeuchi, M.

74 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 359 719 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

Composición farmacéutica comprendiendo quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato para el tratamiento de la cistitis intersticial y/o la prostatitis no bacteriana.

5

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un depresor de nervios sensitivos sensibles a capsaicina, específicamente un fármaco terapéutico de cistitis intersticial y/o prostatitis no bacteriana.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

15 La cistitis intersticial es una cistitis estéril que aparecen principalmente en mujeres y es una enfermedad que muestra síntomas tales como dolor grave y frecuencia urinaria, urgencia urinaria, nocturia, y una sensación de presión suprapúbica o dolor cuando se llena la vejiga, que se alivia después de orinar (*Expert Opinion on Invest Drug*, **10**: pág. 521).

20 La prostatitis no bacteriana es una prostatitis estéril que se diagnostica basándose en las cuentas de glóbulos blancos y determinación cuantitativa en bacterias en muestras de orina de acuerdo con la clasificación de enfermedades de Drach, et al. (1978), y se considera de una variante de afección de cistitis intersticial (*Expert Opinion on Invest Drug*, **10**: pág. 521).

25 El trastorno hipersensible del tracto urinario inferior como se denomina en la presente memoria significa el estado de mostrar dolor por hipersensibilidad en una cualquiera de la vejiga o uretra y aparecen incluso en ausencia de enfermedades infecciosas en el tracto urinario o cambios patológicos aparentes en la pared de la vejiga y la uretra. Durante el periodo de infusión del citometrograma, no existe aumento en la presión intravesical (menor de 15 cm de H₂O); sin embargo, el volumen fisiológico de la vejiga es pequeño y estos hallazgos son característicos para este trastorno (*Diagnostic Criteria of the Hypersensitive Disorders by NJR George in Sensory Disorders of the Bladder and Urethra*, editado por NJR George y JA Gosling, Springer-Verlag, Berlin, 1986, pág. 17-29).

30

Con respecto a fármacos para tratar cistitis intersticial, la administración intravesical de sulfóxido de dimetilo (DMSO) está aprobada por la administración de fármacos y alimentos en los Estados Unidos, y su mecanismo de acción se considera que es la desensibilización de los nervios sensitivos sensibles a capsaicina (*Expert Opinion on Invest Drug*, **10**: pág. 521 y *J. Urol.*, **158**: pág. 1989-1995). Además, se ha indicado que la instilación intravesical de capsaicina o resiniferatoxina, que tienen la misma acción farmacológica, mejora el dolor u otros síntomas de cistitis intersticial en los ensayos clínicos (*J. Urol.*, **157**, Suppl: pág. 254 (1997) y *J. Urol.*, **163**, Suppl: pág. 60 (2000)).

35

40 Además, se ha sugerido que la resiniferatoxina es eficaz contra síntomas, tales como urgencia urinaria y dolor de vejiga, debido a trastorno hipersensible del tracto urinario inferior que no está acompañado de cistitis intersticial ni el típico cambio patológico (*J. Urol.*, **164**: pág. 676-679 (2000)). En consecuencia, se considera que los fármacos que tienen una acción depresora en los nervios sensitivos sensibles a capsaicina son eficaces para mejorar el dolor y los síntomas en cistitis intersticial, trastorno hipersensible del tracto urinario inferior y/o prostatitis no bacteriana.

45

De este modo, el propósito de crear un nuevo fármaco terapéutico capaz de mejorar el dolor y los síntomas en cistitis intersticial, trastorno hipersensible del tracto urinario inferior y la prostatitis no bacteriana, los presentes inventores realizaron investigaciones exhaustivas e intensivas sobre un compuesto que tiene una acción depresora en nervios sensitivos sensibles a capsaicina.

50

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

55 Como resultado, la presente invención ha descubierto que quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato (abreviado en lo sucesivo en la presente memoria como "Compuesto A") o una sal del mismo tiene un efecto depresor en los nervios sensitivos sensibles a capsaicina y es útil para la terapia de cistitis intersticial y/o prostatitis no bacteriana, conduciendo a la consecución de la invención.

60

El compuesto A o una sal del mismo se describe en la publicación de patente Internacional N° 96/20194 y se describe que tiene acción de unión selectiva para receptores M₃ de muscarina y efectos inhibidores en la contracción rítmica de la vejiga de ratas y se indica que es útil como un fármaco terapéutico para enfermedades urogenitales tales como incontinencia urinaria y polaquiuria/frecuencia urinaria. Sin embargo, la mejora del dolor en enfermedades urogenitales que muestran síntomas dolorosos no se indica ni se describe y la terapia de enfermedades específicas tales como cistitis intersticial y prostatitis no bacteriana no se describe en absoluto.

60

Además, se ha considerado hasta el momento que los fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos) sólo tienen un papel menor en la terapia farmacológica de cistitis intersticial. (*Primary Care Update Obstetrics & Gynecology*, 2: pág. 181-187).

Como se muestra en el ensayo del Ejemplo 1 descrito posteriormente, el Compuesto A, cuando se instila por vía intravesical, muestra una acción depresora en nervios sensitivos sensibles a capsaicina en concentraciones urinarias de 1 μM y más. Por otro lado, a partir de los resultados del ensayo del Ejemplo 2, se calcula que la concentración de Compuesto A excretado por vía urinaria es de aproximadamente 1,9 μM cuando se proporcionan 10 mg por día por vía oral y aproximadamente 3,6 μM cuando se proporcionan 20 mg por día por vía oral.

En consecuencia, se considera que el Compuesto A o sales del mismo tienen una actividad inhibitoria en nervios sensitivos sensibles a capsaicina dentro de la vejiga por administración oral y son eficaces para mejorar el dolor y síntomas tales como urgencia urinaria en cistitis intersticial y/o prostatitis no bacteriana.

Específicamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la inhibición de los nervios sensitivos sensibles a capsaicina, que contiene quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo y específicamente a una composición farmacéutica para la terapia de una enfermedad urogenital seleccionada de cistitis intersticial y prostatitis no bacteriana.

Además, la invención se refiere al uso de quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un depresor de nervios sensitivos sensibles a capsaicina. La invención se refiere al uso de quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un fármaco terapéutico de una enfermedad urogenital seleccionada de cistitis intersticial y prostatitis no bacteriana.

Además, la invención se refiere a un método para deprimir nervios sensitivos sensibles a capsaicina, que incluye la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención se refiere a un método de terapia de una enfermedad urogenital seleccionada de cistitis intersticial y prostatitis no bacteriana, que incluye la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención se describirá a continuación en más detalle.

El principio activo del fármaco de la invención es quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato (compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como tales sales, se enumeran las sales descritas en la Publicación de Patente Internacional precedente N° 96/20194. Los ejemplos específicos de sales de adición de ácidos de ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; y sales de amonio cuaternario con iones de átomos halógenos, triflatos, tosilatos, mesilatos, etc. Por encima de todos, se prefieren particularmente las sales de ácido succínico.

Además, puesto que el principio activo (compuesto A) tiene átomos de carbono asimétricos, existe una sustancia ópticamente activa y por lo tanto el principio activo incluye mezclas de diastereómeros o enantiómeros e isómeros aislados de los mismos. Además, el principio activo de la invención incluye todos los hidratos y solvatos tales como etanol y polimorfismos de cristal. En la invención, una sal de ácido succínico de (+)-(1S,3'R)- quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato (solifenacin) es particularmente preferible.

Estos compuestos están fácilmente disponibles por el proceso de producción como se describe en la Publicación de Patente Internacional precedente N° 96/20194 o de acuerdo con ese proceso de producción.

El fármaco de la invención puede prepararse como preparaciones sólidas orales, preparaciones líquidas orales o inyecciones usando un vehículo orgánico o inorgánico, un excipiente y otros aditivos adecuados para administración oral o parenteral de acuerdo con la manera habitual. Puesto que el principio activo del fármaco de la invención tiene excelentes propiedades de absorción orales, el fármaco de la invención es adecuado para preparaciones orales. Las preparaciones sólidas orales que los pacientes pueden tomar fácilmente por sí mismos y son convenientes en almacenamiento y administración son las más preferibles.

Los ejemplos de preparaciones sólidas orales incluyen comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, cápsulas, píldoras y productos de liberación prolongada. En tales composiciones sólidas, al menos una sustancia activa se mezcla con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón,

almidón de maíz, polivinilpirrolidona y aluminato de metasilicato de magnesio. La composición puede contener aditivos distintos de diluyentes inertes tales como aglutinantes tales como hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC); lubricantes tales como estearato de magnesio, polietilenglicol, almidón y talco; agentes disgregantes tales como glicolato cálcico de celulosa y carmelosa cálcica; estabilizadores tales como lactosa; adyuvantes de disolución tales como ácido glutámico y ácido aspártico; plastificantes tales como polietilenglicol; agentes colorantes tales como óxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo de acuerdo con la manera habitual. Si se desea, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar tal como azúcar, gelatina, agar, peptina, hidroxipropil celulosa y ftalato de hidroxipropilmetil celulosa o una película soluble en el estómago o soluble en el intestino.

Las preparaciones líquidas orales incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables y contienen un diluyente inerte generalmente empleado tal como agua purificada y etanol. Esta composición puede contener un agente adyuvante tal como agentes humectantes y agentes de suspensión, un edulcorante, un saborífero, un agente aromático o un antiséptico, además del diluyente inerte.

Las inyecciones tales como inyecciones intravenosas, inyecciones, intramusculares e inyecciones subcutáneas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Los ejemplos de diluyentes para soluciones o suspensiones acuosas incluyen agua destilada y solución salina fisiológica. Los ejemplos de diluyentes para soluciones o suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato 80. Una composición tal puede contener adicionalmente agentes adyuvantes tales como un antiséptico, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador (tal como lactosa) y un adyuvante de disolución (tal como ácido glutámico y ácido aspártico). Estas composiciones se esterilizan mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, formando compuesto con un agente antibacteriano o irradiación. Además, estas pueden usarse produciendo una composición sólida estéril y disolviéndola en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

La dosis del compuesto de principio activo de la invención se determina de forma apropiada dependiendo del caso individual mientras se tiene en cuenta la vía de administración, el síntoma de un paciente, la edad del sujeto a administrar, el sexo, etc. En el caso de administración oral, el principio activo puede administrarse habitualmente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg/día y preferiblemente de 5 a 50 mg/día por adulto una vez o dividida en dos veces.

Dicho sea de paso, el fármaco de la invención puede usarse en combinación con otros fármacos que se usan para terapia de enfermedades urogenitales de forma simultánea o después de haber transcurrido cierto tiempo. Los ejemplos de fármacos que pueden usarse en combinación con el fármaco de la invención incluyen fármacos orales tales como pentosan sulfato, esteroides anti-inflamatorios y anti-histaminas; e inyecciones intravesicales tales como *Bacillus Calmette-Guerin* y doxorubicina.

BREVE EXPLICACIÓN DEL DIBUJO

La Figura 1 muestra los efectos inhibidores de Compuesto 1 en la extravasación inducida por capsaicina de azul de Evans en la vejiga de ratón.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La invención se describirá a continuación en la presente memoria en detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo, pero no debería interpretarse que la invención se limita a estos ejemplos. Dicho sea de paso, el Compuesto 1 como se usa en los siguientes ejemplos y a continuación significa una sal de ácido succínico de (+) - (1S, 3'R) - quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato (solifenacin).

Ejemplo 1: Preparación de cápsulas

Tabla 1

	Cápsula de 1 mg	Cápsula de 10 mg	Cápsula de 100 mg
Compuesto 1	1,0 mg	10,0 mg	100,0 mg
Lactosa	199,0 mg	190,0 mg	100,0 mg
Total	200,0 mg	200,0 mg	200,0 mg

Los componentes como se muestran en la Tabla 1 se mezclaron y se introdujeron en una cápsula para producir preparaciones de cápsula.

Ensayo del Ejemplo 1: Acción inhibitoria del Compuesto 1 frente a extravasación de proteína en plasma inducida por capsaicina en la vejiga de ratón.
(Método)

5 (1) Animal empleado:

En el experimento, se emplearon cuatro o cinco ratones Balb/c hembra (Japan SLC, Inc.) por grupo.

10 (2) Medición de la extravasación de proteína en plasma:

Se insertó un catéter en la vejiga de un ratón anestesiado con uretano (administrado por vía intraperitoneal con 0,15 ml de una solución al 20% por ratón) a través de la uretra, y después de vaciar la vejiga, se inyectó una solución salina fisiológica o solución de fármaco. Este catéter se preparó mediante la formación de un extremo romo en la punta de una aguja hipodérmica de calibre 24 y realizando un agujero lateral a 2 mm de la nueva punta preparada. Aproximadamente una hora después de la instilación en la vejiga, la filtración extravascular de proteínas de plasma debido a reacción inflamatoria causada por estimulación del nervio sensitivo sensible a capsaicina de acuerdo con el método de Maggi, et al. (*Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **336**: pág. 546-555 (1987)). Se administró azul de Evans (30 mg/kg), un colorante unido por proteínas de plasma, y capsaicina (300 µg/kg) al ratón a través de la vena de la cola y exactamente 5 minutos después de la administración, el ratón se sacrificó por dislocación cervical, después se retiró la vejiga. Después de retirar la orina y sangre restante en el tejido, el colorante en los órganos se determinó de forma cuantitativa. Se extrajo el colorante azul de Evans de la vejiga mediante la colocación del tejido en 150 µl de formamida durante una noche y se determinó de forma cuantitativa mediante la medición de absorbancia de luz a una longitud de onda de 620 nm de 100 µl de sobrenadante en una microplaca de 96 pocillos. Además, se calculó el contenido de colorante azul de Evans en 1 mg de tejido húmedo. Además, el ratón instilado por vía intravesical con solución salina fisiológica y al que se le ha administrado por vía intravenosa una solución de azul de Evans sin capsaicina sirvió como un control normal.

(3) Fármaco ensayado y otros reactivos:

30 El Compuesto 1 se disolvió y diluyó en solución salina fisiológica y después se administró en una vejiga a un volumen de 100 µl por ratón. La capsaicina y formamida se obtuvieron de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., y el azul de Evans se obtuvo de Aldrich. Como vehículo para capsaicina y azul de Evans, se usó una solución fisiológica que contenía dimetil sulfóxido al 0,1% y Tween 80 al 0,1% en un volumen de 100 ml/kg.

35 (4) Procesamiento estadístico:

Los resultados se mostraron como [(valores medios)] ± (errores típicos de la media). Se usó el ensayo de t de Student para determinar la significación de la diferencia entre el grupo de ratones que recibe solución salina intravesical y estimulados con capsaicina y el grupo de ratones control normales. Con respecto a efectos inhibidores del Compuesto 1 en los ratones administrados con capsaicina, se determinó una significación usando el ensayo de t de Dunnett mediante la comparación con el grupo al que se inyectado por vía intravesical solución salina fisiológica después del análisis de varianza de una vía. En estos ensayos, la significación estadística se juzgó en el caso en que el p valor era menor del 5%.

45 (Resultados)

Los resultados experimentales se muestran en la Figura 1. (El p valor por comparación entre el grupo control normal y el grupo con solución salina fisiológica de acuerdo con el ensayo de t de Student fue de 0,0027; el p valor del análisis de varianza en los grupos tratados con capsaicina fue de 0,0033; y el p valor, como se determinó por el ensayo de t de Dunnett al comparar con el grupo de solución salina fisiológica para los grupos de 1, 10 y 100 µM de Compuesto 1 fue de 0,043, 0,0053 y 0,0023, respectivamente).

La capsaicina aumentó el contenido de colorante azul de Evans en la vejiga de ratón aproximadamente 5 veces en comparación con el grupo de control normal. El Compuesto 1 inyectado por vía intravesical a concentraciones de 1, 10 y 100 µM redujo los aumentos inducidos por capsaicina del contenido de colorante en 52%, 76% y 80%, respectivamente. Estos cambios proporcionaron una diferencia estadísticamente significativa. Por lo tanto, el Compuesto 1 como se infundió por vía intravesical a concentraciones de 1 µM o más inhibió la filtración extravascular de proteínas del plasma en la vejiga debido a la reacción inflamatoria inducida por estimulación del nervio sensitivo sensible a capsaicina.

60 Ensayo del Ejemplo 2: Cantidad (de compuesto 1) excretada a la orina después de administración oral a seres humanos

(Método)

Con el fin de evaluar el Compuesto 1 administrado por vía oral con respecto a la farmacocinética, tolerabilidad y seguridad, se administró de forma repetida a sujetos sanos Compuesto 1 a una dosis de 10 mg o 20 mg por día durante 15 días. Para determinar la cantidad de Compuesto 1 excretada en la orina como sustancia no metabolizada, su orina fue recogida durante 24 horas después de la administración final. A la muestra de orina se añadieron una solución de bicarbonato sódico y una sustancia de patrón interno, después, se extrajo la mezcla con tert-butil metil éter y se evaporó la capa orgánica. El resto se disolvió en una solución mezclada de ácido acético y metanol y el Compuesto 1 se separó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. La detección del Compuesto 1 se llevó a cabo mediante espectrometría de masas.

10 (Resultados)

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

15

Dosis de Compuesto 1	Sexo	Cantidad de excreción en la orina (mg/día)
10 mg/día	Hombre	0,911
	Mujer	0,907
20 mg/día	Hombre	1,844
	Mujer	1,690

20 Asumiendo que el volumen de orina diario es de aproximadamente 1 litro (*Reviex of Medical Physiology*, 13^a Edición, pág. 643), la concentración media en la orina del Compuesto 1 (peso molecular: 480) se calculó que es aproximadamente 1,9 μM para administración oral de 10 mg por día y aproximadamente 3,6 μM para administración oral de 20 mg por día.

25 A partir de los resultados de los ensayos 1 y 2 del Ejemplo se considera que, puesto que el Compuesto 1 puede inhibir la inflamación en la vejiga inducida por estimulación del nervio sensitivo sensible a capsaicina cuando se proporciona por vía oral a un adulto a dosis de 10 a 20 mg por día, el Compuesto 1 es útil para la terapia de una enfermedad urogenital seleccionada de cistitis intersticial y prostatitis no bacteriana.

30 Además, el efecto de la invención también puede confirmarse por ensayos clínicos a un paciente con cistitis intersticial o prostatitis no bacteriana y ensayos animales que reflejan la patología de dicha enfermedad.

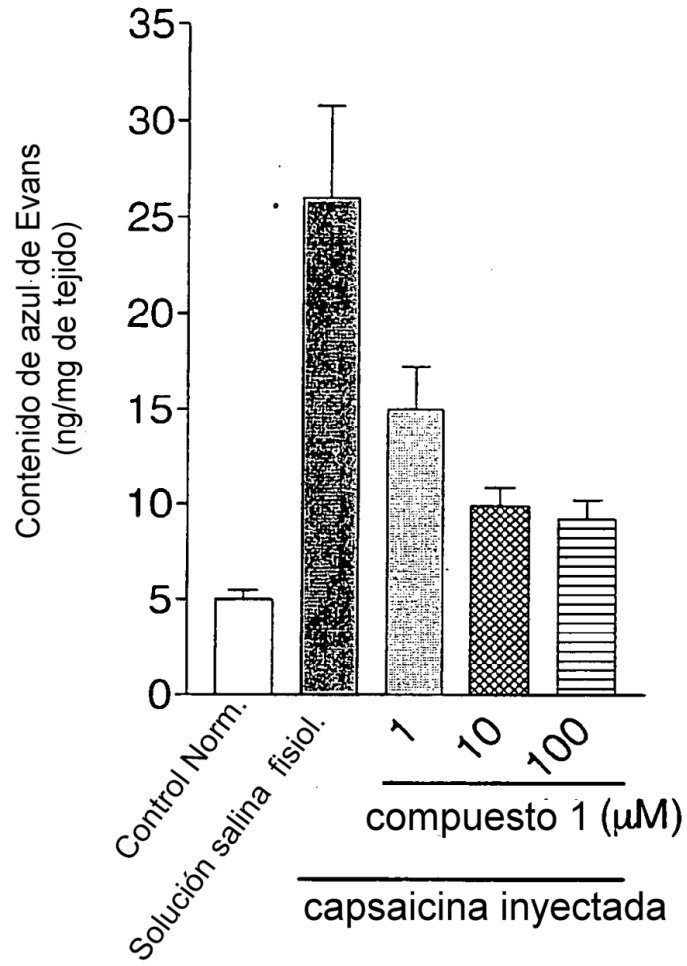
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

35 De acuerdo con la invención, es posible proporcionar un fármaco, terapéutico oral para cistitis intersticial y/o prostatitis no bacteriana.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que contiene quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal del mismo como ingrediente activo, para su uso en un método para tratar la cistitis intersticial y/o la prostatitis no bacteriana.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que es una preparación para administración oral.
- 10 3. El uso de quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar la cistitis intersticial y/o la prostatitis no bacteriana.
- 15 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el fármaco terapéutico es una preparación para administración oral.
5. Quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la cistitis intersticial y/o la prostatitis no bacteriana.
- 20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en forma de una preparación para administración oral.

Figura 1



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- **WO 9620194 A [0009] [0016] [0018]**

Literatura no patente citada en la descripción

10

- *Expert Opinion on Invest Drug*, vol. 10, 521 [0002] [0003] [0005]
- Diagnostic Criteria of the Hypersensitive Disorders by NJR George in *Sensory Disorders of the Bladder and Urethra*. Springer-Verlag, 1986, 17-29 [0004]
- *J. Urol.*, vol. 158, 1989-1995 [0005]
- *J. Urol.*, 1997, vol. 157, 254 [0005]
- *J. Urol.*, 2000, vol. 163, 60 [0005]
- *J. Urol.*, 2000, vol. 164, 676-679 [0006]
- *Primary Care Update Obstetrics & Gynecology*, vol. 2, 181-187 [0010]
- **Maggi et al.** *Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1987, vol. 336, 546-555 [0029]
- Review of Medical Physiology. 643 [0034]