



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 454**

51 Int. Cl.:
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/737 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818284 .7**
96 Fecha de presentación : **20.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2099462**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Preparación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario.**

30 Prioridad: **12.12.2006 DE 10 2006 058 776**
20.12.2006 DE 10 2006 060 953

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2011

73 Titular/es: **FARCO-PHARMA GmbH**
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE

72 Inventor/es: **Vestweber, Anna-Maria**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 454 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

Preparación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario

5 La presente invención se refiere a una preparación composición, especialmente una preparación farmacéutica, preferentemente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, preferentemente de cistitis intersticial. La preparación según la invención contiene en combinación ácido hialurónico o sus sales, preferentemente con una masa molar media (peso molecular) inferior a 200 kDa con al menos otro glicosaminoglicano distinto de éste, preferentemente sulfato de condroitina.

Además, la presente invención se refiere a un recipiente y un dispositivo de aplicación para la instilación y/o aplicación en la zona genitourinaria, que contienen respectivamente la preparación según la invención.

10 Finalmente, la presente invención se refiere al uso de la preparación según la invención para el tratamiento de enfermedades del tracto genitourinario, tratándose según esto especialmente de cistitis intersticial.

15 El cuadro clínico de la cistitis puede dividirse en general en dos grupos. Además de una cistitis de este tipo, que se origina mediante infecciones especialmente bacterianas y que por regla general se trata con antibióticos o bien mediante intervención quirúrgica para eliminar las causas de la infección, por ejemplo en caso de obstrucciones o reflujo, hay una serie de inflamaciones de la vejiga que no se producen mediante infecciones. A ello pertenecen la cistitis radiogénica (= cistitis por radiación) y la cistitis intersticial.

La cistitis radiogénica se produce en aproximadamente el 5 % de los pacientes irradiados frente a tumores malignos en la pelvis pequeña. Esta cistitis hemorrágica se produce por regla general de seis meses a diez años tras la irradiación y puede deberse a modificaciones del tejido probablemente irreversibles.

20 Las posibilidades de tratamiento en caso de la cistitis radiogénica comprenden una terapia con antiespasmódicos, por ejemplo cloruro de trospio, darifenacina etc. o una denominada oxigenación hiperbárica.

25 Un campo ampliamente mayor es la cistitis intersticial, especialmente dado que por la misma está afectado un gran grupo de personas. La cistitis intersticial se define ocasionalmente también como "inflamación de vejiga idiopática crónica de génesis no determinada". La cistitis intersticial es difícil de diagnosticar y sus posibilidades de tratamiento se consideran difíciles. La cistitis intersticial se subsuma también con la expresión "*painful bladder syndrome*" (síndrome de la vejiga dolorosa).

30 Con respecto a la etiología no hay ocasionalmente ningún conocimiento aún completamente seguro. Con respecto a esto se discuten diversas hipótesis, como una liberación de sustancias inflamatorias mediante la activación de mastocitos debido a distintos estímulos; infecciones ocultas; aumento de la permeabilidad de la pared de la vejiga para sustancias tóxicas; procesos inmunológicos así como una hipersensibilidad de fibras nerviosas con aumento de la densidad de fibras nerviosas.

El espectro diagnóstico de la cistitis intersticial comprende además del protocolo de micción y el diario del dolor con VAS también el estudio bacteriológico para descartar una infección de las vías urinarias y la citología urinaria para descartar un carcinoma *in situ* y la cistoscopia que se realiza con anestesia con biopsia eventualmente simultánea.

35 La cistitis intersticial es una enfermedad inflamatoria crónica de la vejiga sin bacterias detectables en la orina. Por consiguiente se trata en este caso de una cistitis de origen no bacteriano. Se trata de una enfermedad hasta el momento no completamente esclarecida, con la que los pacientes sufren con frecuencia más que con una enfermedad tumoral. El *US National Health Institute* (instituto nacional de salud estadounidense) también ha catalogado la cistitis intersticial como enfermedad con prioridad superior. La calidad de vida puede disminuirse de manera extrema mediante fuerte necesidad de orinar, micción frecuente durante el día como también en la noche y dolores crecientes.

45 La frecuencia de la cistitis intersticial se indica con de 53 a 67 casos en 100.000 personas en los Estados Unidos de América y en Europa con 18 casos en 100.000 personas en la población. La desviación se explica ocasionalmente por el conocimiento distintamente marcado de la enfermedad y su diagnóstico. Según las encuestas más recientes, la enfermedad parece además ir en aumento. Los pacientes en los que se produce la enfermedad son por lo general de edad media. La enfermedad se produce en proporción en mujeres siete veces más frecuentemente que en hombres. Un motivo para ello puede observarse en la anatomía de la mujer, cuya uretra es más corta que la del hombre. Esto conduce a una propensión superior frente a infecciones del tracto urinario ascendentes. En caso de mujeres con infecciones del tracto urinario repetidas (con recidivas), la mucosa de la vejiga está dañada en mayor medida. Esta irritación constante puede conducir a la cistitis no bacteriana, especialmente intersticial crónica. Por consiguiente, la cistitis intersticial se diagnostica predominantemente en mujeres. La epidemiología de la cistitis intersticial es difícil de evaluar y es ocasionalmente muy distinta. De ese modo se indica la prevalencia en Finlandia con sólo de 1,2 a 1,6 mujeres.

Los síntomas más frecuentes de la cistitis intersticial son (orden en frecuencia descendente);

- necesidad de orinar elevada;
 - micción frecuente;
 - dolores de la pelvis, del abdomen inferior y del perineo;
 - presión pélvica;
- 5 - dolores con la micción, unidos con la contribución de cantidades más bajas de orina;
- dolor fuerte durante y tras el coito;
 - sensación de dolor ardiente;
 - grandes problemas para dormir toda la noche por dolores;
 - sangre en la orina.
- 10 Por consiguiente, los síntomas principales de la cistitis intersticial son una pérdida de la capacidad de la vejiga con dolores dependientes del llenado y necesidad de orinar frecuente y masiva. Se habla también de la tríada: "frequency, urgency, pain" (frecuencia, urgencia, dolor).
- Los síntomas mencionados anteriormente de la cistitis intersticial pueden aumentar por ejemplo debido a una sensibilidad al dolor reforzada o a factores físicos. Se mostró una alteración de la composición de la capa de glicosaminoglicano y estudios inmunohistoquímicos muestran entre otras cosas una coloración reducida de 4-sulfato de condroitina.
- 15 Sin querer unirse a ninguna teoría, la aparición y el desarrollo de la cistitis intersticial puede explicarse tal como sigue: a través de los huecos de la capa protectora de la mucosa de la vejiga, la denominada capa de glicosaminoglicano, las bacterias, microcristales, proteínas y/o componentes nocivos, disueltos de la orina, por ejemplo urea, acceden directamente a las capas más profundas de la mucosa de la vejiga y provocan allí un daño ulterior.
- 20 Mediante el daño de la mucosa de la vejiga y mediante la inflamación crónica resultante se llega a procesos de reparación que con frecuencia van acompañados de cicatrización. Esto puede conducir a una elasticidad limitada de la pared de la vejiga urinaria y a una pérdida creciente de la capacidad volumétrica de la vejiga urinaria. En el estadio tardío de la cistitis intersticial puede producirse una vejiga fibrosa, y puede necesitarse una eliminación quirúrgica de la vejiga en determinadas circunstancias. Por tanto tiene gran importancia una detección temprana y un tratamiento para evitar el estadio tardío de la cistitis intersticial.
- 25 La causa principal de la cistitis intersticial es el daño de la mucosa de la vejiga. La mucosa de la vejiga está protegida mediante una capa protectora, que contiene entre otras cosas ácido hialurónico, frente a microorganismos, sustancias que causan cáncer y otras sustancias dañinas que existen en la orina. Esta capa protectora es extremadamente hidrófila y forma por así decirlo una "película de agua" y por consiguiente una barrera física adicional frente a sustancias dañinas en la orina.
- 30 En caso de pacientes con cistitis intersticial existen defectos en esta capa protectora de la mucosa de la vejiga. Especialmente se ha detectado una pérdida de ácido hialurónico.
- 35 Otras causas de la cistitis intersticial pueden ser por ejemplo reacciones autoinmunitarias, que se vuelven contra las células propias del cuerpo en la vejiga, o infecciones bacterianas crónicas anteriores.
- Los síntomas típicos de la cistitis intersticial son micción frecuente, necesidad de orinar más intensa así como en algunos casos también una micción incontrolada (incontinencia urinaria) y sangre en la orina. El dolor fuerte se desarrolla sobre todo en caso de vejiga llena, normalmente hay una disminución de la sensación de dolor tras la micción.
- 40 Otras características son dolores de la pelvis, del abdomen inferior y del perineo, presión de la pelvis así como dolores en la micción, unidas con que la orina sólo puede liberarse gota a gota. También durante y tras el coito se producen dolores con frecuencia fuertes. Las quejas de los pacientes implican en no pocos casos un enorme sufrimiento de modo que asumen también procedimientos quirúrgicos hasta la cistectomía.
- 45 Para diagnosticar la cistitis intersticial es importante que otras enfermedades de la vejiga con síntomas similares puedan descartarse. En una primera etapa hay que aclarar si el paciente tiene dolores por una operación anterior (por ejemplo en el abdomen inferior), si la inflamación de la vejiga se produjo por una radioterapia o quimioterapia o si existieron o existen infecciones repetidas, con recidiva. A continuación ha de someterse a estudio si pueden descartarse enfermedades ginecológicas, neurológicas, psiquiátricas y/o reumáticas. Además deben descartarse molestias de la columna vertebral y alergias.
- 50 En el contexto del estudio o diagnóstico de la cistitis intersticial puede realizarse por ejemplo en un laboratorio un cultivo de orina y un estudio de los componentes celulares en la orina (citología de orina). En caso de pacientes femeninos debe realizarse un frotis vaginal para excluir enfermedades de transmisión sexual. La sensibilidad al dolor se eleva a través de un estudio táctil de la vagina. En caso de pacientes masculinos, para excluir una inflamación originada por bacterias de la próstata se realiza un cultivo bacteriano del eyaculado. Para descartar un carcinoma de próstata se determina el valor del marcador tumoral específico de la próstata (PSA = antígeno prostático específico).
- 55 A través de una ecografía se determina la orina residual y se descarta un crecimiento de la próstata hacia la vejiga.
- Un estudio ulterior puede realizarse también a través de una endoscopia de la vejiga (cistoscopia). La endoscopia de

- la vejiga puede realizarse con anestesia. Ciertos indicios típicos de la cistitis intersticial, que pueden manifestarse por medio de la cistoscopia, son crecimiento aumentado de vasos sanguíneos en la mucosa de la vejiga, acumulaciones de líquido en la mucosa, estallamiento de la mucosa (glomérulos), hemorragias puntiformes tras la expansión de la vejiga con presión mediante relleno con agua (hidrodistensión) así como en caso de aproximadamente el 10 % al 20 % de los pacientes indicios de úlceras de vejiga (úlceras de Hunner).
- En caso de la cistitis intersticial, los pacientes sienten ya en caso de cantidades de orina reducida una fuerte necesidad de orinar; se reduce su capacidad de vejiga. Por tanto, para el diagnóstico de la cistitis intersticial puede realizarse la determinación del volumen de relleno máximo y a continuación una medición de la capacidad de la vejiga comparativa (cistometría).
- Ciertos estudios de la cistitis intersticial muestran que el epitelio de la vejiga o el urotelio de la vejiga urinaria en caso de existir una cistitis es deficiente. Esta debilitación contribuye a los síntomas clínicos de la cistitis intersticial de manera esencial.
- En cuanto a la terapia de la cistitis intersticial, no hay entonces hasta el momento actual ni un remedio, ni un procedimiento de tratamiento que sea eficaz para todos los pacientes.
- Así se conoce en el estado de la técnica una composición a base de pentosanpolisulfato de sodio. Se parte de que el modo de acción consiste en la reparación de una pared de vejiga delgada o dañada. Los resultados no son siempre satisfactorios.
- También ciertos antidepresivos, como antidepresivos tricíclicos, han resultado en cierta manera eficaces para el alivio de los dolores y frecuencia de micción en caso de cistitis intersticial. En caso de la cistitis intersticial se usan estos medicamentos sin embargo sólo debido a sus propiedades que alivian el dolor.
- Otros fármacos orales comprenden agentes antiinflamatorios, antiespasmódicos, antihistamínicos y agentes relajantes musculares. Los medicamentos de este tipo pueden aliviar la enfermedad sin embargo sólo en determinada medida. Por regla general, con estos medicamentos no es posible un éxito de la terapia energética.
- Además pueden realizarse instilaciones de la vejiga con determinadas sustancias. De ese modo puede realizarse una dilatación de la vejiga, llenándose con agua la vejiga con anestesia general para la dilatación. Esto pertenece concretamente de manera prioritaria al procedimiento de diagnóstico para la cistitis intersticial, sin embargo también puede usarse de manera terapéutica.
- Además puede rellenarse directamente la vejiga con DMSO (dimetilsulfóxido) como fármaco. Debe actuar de manera antiinflamatoria y por consiguiente reducir los dolores. DMSO puede mezclarse con esteroides, heparina y/o anestésicos locales para obtener un "cóctel para la vejiga". Sin embargo, los efectos secundarios son a menudo altos.
- Además puede instilarse el BCG (bacilo de Calmette-Guerin) para reforzar o estimular el sistema inmunitario. Este tratamiento experimental se encuentra, sin embargo, en fase de estudio clínico y hasta el momento no está aprobado para el tratamiento de cistitis intersticial.
- Otras instilaciones de la vejiga, por ejemplo usando oxícloroseno de sodio, son muy dolorosas en su mayor parte y requieren una anestesia general. El nitrato de plata se usa raras veces y se considera una terapia anticuada.
- Otros procedimientos de tratamiento, tal como una alimentación controlada, en la que se evitan determinados alimentos, especialmente alimentos ácidos, picantes, pueden aliviar sólo mínimamente la gravedad de los síntomas. La cistitis intersticial puede agravarse también por fumar, café o té y bebidas alcohólicas.
- Ciertas técnicas de autoayuda pueden mejorar la calidad de vida en medida reducida y pueden reducir la incidencia y gravedad de ataques. A ello pertenecen por ejemplo un cambio en el estilo de vida, reducción del estrés, visualización, biorretroalimentación, entrenamiento de la vejiga y actividad deportiva. Sin embargo con frecuencia no es posible un éxito de terapia duradero con estos procedimientos.
- Para un número reducido de pacientes con síntomas graves, que no responden a otros procedimientos de tratamiento, puede contemplarse una operación de la vejiga. Sin embargo, en algunos casos no se mejoran los síntomas tampoco de este modo. Para el tratamiento de la cistitis intersticial se usaron varios tipos de operaciones, incluyendo cistectomía y desvío del curso de la orina. Sin embargo, debido a la gravedad de la intervención quirúrgica, las operaciones debían representar siempre el último recurso.
- Por consiguiente, las posibilidades de terapia son igualmente variadas que no satisfactorias en conjunto. En resumen y como complemento a las realizaciones anteriores se tienen en consideración hasta el momento los siguientes procedimientos de tratamiento para la cistitis intersticial. Los medicamentos que influyen en la inervación (analgésicos, antiespasmódicos, antihistamínicos); una terapia citodestructiva con regeneración posterior (por ejemplo DMSO, BCG, hidrodistensión); una terapia citoprotectora para el restablecimiento de la capa de glicosaminoglicano (heparina, pentosulfanpolisulfato). En el contexto de la terapia conservativa funciona para la

reducción de los síntomas por medio de sustancias que se administran por vía oral, como antiespasmódicos (éxito reducido); analgésicos; antihistamínicos; antidepresivos, sobre todo tricíclicos (amitriptilina); citoprotectores, como pentosulfanpolisulfato (periodo de latencia muy largo de hasta 2 años, hasta que puede medirse un resultado); inmunodepresivos, como azatioprina, ciclosporina, cloroquina; antagonistas de calcio, por ejemplo nifedipino. La hidrodilatación es la sobredilatación de la vejiga por medio de un balón introducido de manera intravesical. Por regla general se dilata durante un periodo de tiempo de tres horas, sin embargo la acción es baja y poco constante. Además hay diversos procedimientos farmacoterapéuticos intravesicales, especialmente para restablecer la capa de glicosaminoglicano. Para ello se usan, según se discutió anteriormente, pentosanpolisulfato o heparina; DMSO (analgésico, antiflogístico, relajante muscular); BCG inmunomodulador. Se realizan también procedimientos de tratamiento alternativos. A ello pertenecen ejercicios de relajación, entrenamiento conductual, acupuntura, neuromodulación y procedimientos dietéticos.

En el estado de la técnica se proponen para el tratamiento de cistitis, como la cistitis intersticial, otras composiciones u otros procedimientos.

Así, el documento DE 696 29 553 T2, que se remonta al documento de patente europea EP 0 813 417 B1, se refiere a una composición para preparar un fármaco que debe ser adecuado para el tratamiento de la lesión o inflamación de la vejiga intersticial. La solución descrita en ese documento contiene ácido hialurónico con un peso molecular muy alto de al menos $2 \cdot 10^5$ Dalton, prefiriéndose un peso molecular que aún supera el mismo de hasta $1,9 \cdot 10^6$. En esta publicación se encuentra el ácido hialurónico como único principio activo y éste con un peso molecular muy alto. Debido al alto peso molecular del ácido hialurónico puede resultar, debido a la elevada viscosidad de la solución un empeoramiento de la aplicabilidad o capacidad de instilación. Se usa ácido hialurónico de alto peso molecular en este documento como único principio activo, de modo que la actividad no es siempre óptima. Especialmente, en caso del ácido hialurónico de alto peso molecular descrito en ese documento, no se da siempre una interacción óptima con el urotelio.

Además, el documento WO 2004/073584 A2 se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la vejiga de un paciente, comprendiendo la composición sulfato de condroitina en altas cantidades o concentraciones de 250 mg a 1.200 mg en un volumen del vehículo acuoso de 10 ml a 100 ml. También este documento está centrado en el uso de un principio activo individual y éste en altas concentraciones.

Finalmente, el documento US 6 083 933 A se refiere a composiciones que contienen sulfato de condroitina que pueden usarse en el contexto del tratamiento de la cistitis intersticial, previéndose con respecto al sulfato de condroitina concentraciones de 0,1 g/ml a 100 g/ml. Mediante el uso de una monocomposición, que además de sulfato de condroitina no contiene ningún otro principio activo, la acción con respecto a las cistitis que van a tratarse sin embargo no es siempre suficiente.

El documento US 5 880 108 A1 se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cistitis, en el que la vejiga urinaria y las estructuras que se encuentran en conexión con la misma deben ponerse en contacto con una solución. La solución presenta ácido hialurónico, cuyo peso molecular medio asciende al menos a $2 \cdot 10^5$ Dalton. La composición puede contener además determinadas sustancias que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades básicas que se encuentran en relación con la cistitis.

El documento WO 96/25168 A1 se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cistitis intersticial, en el que una vejiga interior y las estructuras que se encuentran en contacto con la misma deben ponerse en contacto con una solución que contiene ácido hialurónico con un peso molecular medio no inferior a $2 \cdot 10^5$ Dalton.

Además, el documento US 2006/0234978 A1 se refiere a una composición que debe ser adecuada para el tratamiento o prevención de cistitis intersticial o de enfermedades del tracto genitourinario que se encuentran en relación con esto, debiendo presentar la composición en cantidades terapéuticas sulfato de condroitina en combinación con ácido hialurónico.

El documento WO 03/034993 A2 da a conocer una composición que puede encontrarse en diversas formas de aplicación, tal como en forma de un gel, una pulverización, un polvo, una espuma o en forma de un líquido inyectable o un líquido que puede administrarse por vía oral. La composición debe presentar además un glicosaminoglicano polisulfatado, un ácido hialurónico y una sal de glucosamina, pudiéndose tratar en el caso del glicosaminoglicano polisulfatado de sulfato de condroitina.

Finalmente, el documento EP 1 124 546 B1 se refiere al uso de una composición para preparar un fármaco para su uso en la prevención de inflamación de la vejiga, producida por radioterapia de la zona de la vejiga, debiéndose usar el fármaco antes de un tratamiento de radioterapia de la zona de la vejiga. La composición correspondiente a esto debe comprender ácido hialurónico con un peso molecular promedio no inferior a $2 \cdot 10^5$ Dalton y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por consiguiente, la presente invención se basa en el problema de preparar una preparación, especialmente preparación farmacéutica, que sea adecuada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, preferentemente de cistitis, de manera especialmente preferida de cistitis intersticial, y que evite al menos en gran parte o al menos atenúe los inconvenientes descritos anteriormente del estado de la técnica. A este

respecto debe garantizarse especialmente una mejor actividad así como una aplicación o instilación simplificada de la preparación.

5 Para alcanzar el objetivo descrito anteriormente, la presente invención propone una preparación según la reivindicación 1; otras configuraciones ventajosas son objeto de las reivindicaciones subordinadas correspondientes a esto. Otro objeto de la presente invención es un recipiente según la reivindicación 13, que contiene la preparación según la invención. Además otro objeto de la presente invención es un dispositivo de aplicación para la instilación según la reivindicación 14, que contiene la preparación según la invención. Finalmente, otro objeto de la presente invención es el uso de la preparación según la invención según la reivindicación 14.

10 Por consiguiente, es objeto de la presente invención (según un primer aspecto de la presente invención) una preparación que es adecuada especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, preferentemente de cistitis, y contiene en combinación y respectivamente en cantidades farmacéuticamente eficaces

- ácido hialurónico y/o sus sales con una masa molar media (peso molecular) inferior a 200 kDa y
- al menos un sulfato de condroitina.

15 La expresión "preparación farmacéutica" o similares, según se usa en el contexto de la presente invención, ha de entenderse de manera muy general y no sólo designa preparados farmacéuticos o compuestos farmacéuticos como tales, sino también las denominadas especialidades farmacéuticas, productos homeopáticos o similares.

20 En todos los datos de cantidad con respecto al peso porcentuales o relativos mencionados a continuación ha de observarse que estos se han seleccionado en el contexto de la preparación o combinación según la invención por el experto, de manera que se complementan en la suma con la inclusión de otros componentes o sustancias de contenido o partes integrantes, especialmente según se define a continuación, siempre en un 100 % en peso. El experto sobreentiende esto.

25 La presente invención se caracteriza por el uso de un ácido hialurónico en particular con masa molar media relativamente baja. Ya que la masa molar media (en el contexto de la presente invención designada de manera sinónima también como peso molecular) se refería al ácido hialurónico usado según la invención o sus sales, entonces ésta puede encontrarse en el contexto de la presente invención en un intervalo de 50 kDa a 195 kDa (kilodalton), especialmente de 100 kDa a 195 kDa, preferentemente de 150 kDa a 190 kDa, de manera preferida de 175 kDa a 190 kDa. Así puede usarse según la invención, por ejemplo, un ácido hialurónico o sus sales con un peso molecular de aproximadamente 180 kDa.

30 Entonces la parte solicitante ha descubierto de manera completamente sorprendente que mediante el uso de un ácido hialurónico especial o sus sales del tipo mencionado anteriormente con respecto al tratamiento de la cistitis se obtienen resultados especialmente buenos. Con respecto a esto le corresponde también al peso molecular un papel decisivo. Sin querer unirse a ninguna teoría, esto puede basarse en que el ácido hialurónico o sus sales con peso molecular más bajo pueden infiltrarse en cierto modo mejor en las estructuras de la capa celular o del urotelio 35 dañadas de la vejiga urinaria o pueden interaccionar mejor con éstas y por consiguiente por así decirlo pueden "revestir" o cubrir mejor la pared interna de la vejiga urinaria, de modo que según esto se obtiene un efecto de protección óptimo junto con un transcurso de la enfermedad significativamente mejorado. Además, mediante el uso de ácido hialurónico o sus sales con un peso molecular inferior a 200 kDa se mejora por un lado la producción de la preparación según la invención, dado que puede realizarse una disolución o suspensión más estable, de modo que se mejora también su capacidad de almacenamiento. Por otro lado, la preparación según la invención, por ejemplo 40 debido a la viscosidad mejorada, puede instilarse de manera sencilla o aplicarse de manera preferentemente tópica.

45 El contenido en principio activo con respecto al volumen de ácido hialurónico o sus sales asciende de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,5 mg/ml a 1,0 mg/ml, de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, con respecto al volumen de la preparación que se encuentra preferentemente en forma líquida según la invención. Esto significa que, en caso de un volumen aplicado de manera preferida según la invención de la preparación según la invención de 50 ml, están contenidos de 10 mg a 100 mg, especialmente de 10 mg a 80 mg, de manera preferida de 20 mg a 60 mg, de manera especialmente preferida de 25 mg a 50 mg, de manera especialmente preferida de 35 mg a 45 mg de ácido hialurónico y/o sus sales en la preparación según la invención con un volumen de 50 ml. Según una 50 forma de realización muy especialmente preferida según la invención, la preparación según la invención contiene en caso de un volumen de 50 ml aproximadamente 40 mg de ácido hialurónico o sus sales.

55 Además, en cuanto a la preparación según la invención, ésta puede estar presente entonces el ácido hialurónico o sus sales en cantidades relativas, con respecto al peso del 0,02 % al 0,2 % en peso, especialmente del 0,03 % al 0,16 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,12 % en peso, de manera preferida del 0,05 % al 0,10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. Sin embargo puede ser necesario de manera condicionada de un caso concreto o con respecto al uso, desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, sin que se abandone el contexto de la presente invención. Por consiguiente, la cantidad de ácido hialurónico o sus sales puede variar en intervalos amplios.

La preparación según la invención se caracteriza porque el ácido hialurónico usado o sus sales es de origen no animal de manera preferida. Así puede ser el ácido hialurónico o sus sales, por ejemplo, de origen bacteriano. Con respecto a esto puede obtenerse el ácido hialurónico y/o sus sales, por ejemplo, de manera fermentativa de bacterias del género *Streptococcus*, especialmente *Streptococcus lancefields*, de manera preferida la cepa A de *Streptococcus lancefields*. El aislamiento correspondiente a esto de las sustancias activas es familiar para el experto como tal. Además, el ácido hialurónico usado según la invención puede ser sin embargo también de origen vegetal.

No en último término, la parte solicitante ha encontrado debido a su trabajo de investigación intenso y de manera sorprendente que mediante el uso de un ácido hialurónico no animal se mejora significativamente la actividad farmacéutica de la preparación según la invención con respecto al tratamiento de cistitis, especialmente de la cistitis intersticial. Sin querer unirse a ninguna teoría específica con respecto a esto, esto puede deberse a que en caso del ácido hialurónico no animal, obtenido especialmente de bacterias se trata de un producto especialmente puro con propiedades químicas y físicas definidas, que es altamente eficaz. Además, el ácido hialurónico no animal es muy compatible, dado que no está presente ninguna contaminación o impureza con otras sustancias, tal como es el caso con frecuencia con productos obtenidos de animales. Por consiguiente, el ácido hialurónico de origen no animal presenta una pureza y homogeneidad especialmente alta.

Según una forma de realización preferida según la invención se usa con respecto al primer componente de la preparación binaria según la invención el ácido hialurónico o sus sales como un hialuronato alcalino, tratándose con respecto a esto preferentemente de hialuronato de sodio.

El primer componente de la preparación según la invención puede basarse preferentemente en una solución o suspensión estéril y altamente purificada de la sal de sodio del ácido hialurónico.

Para detalles avanzados con respecto al término del ácido hialurónico o sus sales puede remitirse a Römpp Chemielexikon, 10ª edición, volumen 3, 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nueva York, página 1820, entrada: "Hyaluron-säure", así como a la bibliografía allí referida, incorporándose la descripción en su totalidad de la bibliografía mencionada anteriormente en el presente documento como referencia.

En cuanto al otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, se trata entonces en este caso según una forma de realización especialmente preferida según la invención de sulfato de condroitina. Con respecto a esto puede ser el sulfato de condroitina usado según la invención de manera preferida de origen marino. De manera no limitativa puede obtenerse el sulfato de condroitina de origen marino de peces cartilagosos, por ejemplo de tiburones.

La parte solicitante ha descubierto de manera completamente sorprendente que un sulfato de condroitina de este tipo de origen marino conduce a resultados especialmente buenos, especialmente en caso del tratamiento de cistitis, preferentemente de la cistitis intersticial, especialmente cuando éste se usa en combinación con el ácido hialurónico del tipo mencionado anteriormente. Sin querer unirse a ninguna teoría con respecto a esto, es adecuado este sulfato de condroitina en particular debido a su estructura molecular, como composición monomérica, de manera especial, para regenerar o rellenar en cierto modo la capa de glicosaminoglicano descrita anteriormente del urotelio (especialmente en relación con el ácido hialurónico de origen no animal), para rebajar la permeabilidad de esta capa y para aumentar de esta manera la función protectora de la capa de glicosaminoglicano o de la capa de mucosa del urotelio (capa de mucina), de modo que se llega a un claro alivio o curación de los síntomas de la enfermedad. Los componentes del sulfato de condroitina usado según la invención de origen marino pueden ser (sin querer limitarse a esto) por ejemplo 4-sulfato de condroitina y/o 6-sulfato de condroitina.

La parte solicitante ha descubierto sorprendentemente que se obtienen entonces resultados especialmente buenos cuando se usa como otro glicosaminoglicano distintos del ácido hialurónico y/o sus sales un sulfato de condroitina, cuya masa molar media (peso molecular medio) asciende de 10 kDa a 70 kDa, especialmente de 20 kDa a 60 kDa, preferentemente de 25 kDa a 50 kDa, de manera preferida de 30 kDa a 40 kDa.

Según la invención, el sulfato de condroitina puede seleccionarse del grupo de 4-sulfato de condroitina (sulfato de condroitina A), 6-sulfato de condroitina (sulfato de condroitina B) y sulfato de dermatano (β -heparina o sulfato de condroitina C) así como sus mezclas, preferentemente 4-sulfato de condroitina y/o 6-sulfato de condroitina; a este respecto se usan los sulfatos de condroitina mencionados anteriormente según la invención de manera preferida en forma de sus sales alcalinas, preferentemente sal de sodio, dado que esto proporciona en el contexto de la presente invención los mejores resultados.

De manera especialmente preferida según la invención se usa como otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales una mezcla de sulfato de condroitina de al menos dos sulfatos de condroitina distintos, preferentemente una mezcla de 4-sulfato de condroitina y 6-sulfato de condroitina, especialmente en forma de sus sales alcalinas, preferentemente sales de sodio. Según la invención se prefiere especialmente una mezcla de 6-sulfato de condroitina y 4-sulfato de condroitina con una proporción de cantidades (proporción en peso) de 6-sulfato de condroitina con respecto a 4-sulfato de condroitina de 60 - 95 % : 40 - 5 %, especialmente de 75 - 95 % : 25 - 5 %, preferentemente de 80 - 90 % : 20 - 10 %, dado que esto proporciona en el contexto de los ensayos o estudios según la invención los mejores resultados de terapia.

Para detalles avanzados con respecto al término de los sulfatos de condroitina puede remitirse a Römpp Chemielexikon, 10ª edición, volumen 1, 1996, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nueva York, página 736, entrada: "Chondroitinsulfate", así como a la bibliografía allí referida, incorporándose la descripción en su totalidad de la bibliografía mencionada anteriormente en el presente documento como referencia.

5 El contenido en principio activo con respecto al volumen del otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, puede ascender de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,1 mg/ml a 1,0 mg/ml, de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, con respecto al volumen de la preparación. Por consiguiente puede encontrarse (con respecto a la preparación que se encuentra preferentemente en forma líquida) con un volumen de la preparación según la invención de 50 ml el otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, en cantidades de 1 mg a 100 mg, especialmente de 15 mg a 80 mg, preferentemente de 20 mg a 60 mg, de manera preferida de 25 mg a 50 mg, de manera especialmente preferida de 35 mg a 45 mg. Según una forma de realización especialmente preferida según la invención, la cantidad del otro glicosaminoglicano asciende en la preparación a aproximadamente 40 mg con un volumen de la preparación según la invención de 50 ml.

En cuanto a la cantidad relativa con respecto al peso del otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, puede encontrarse ésta entonces según la invención en un intervalo del 0,02 % al 0,20 % en peso, especialmente del 0,03 % al 0,16 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,12 % en peso, de manera preferida del 0,05 % al 0,10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.

20 En el contexto de la presente invención se logra además aumentar la actividad de la preparación según la invención con respecto al tratamiento de cistitis, especialmente de la cistitis intersticial, mediante un ajuste controlado de la proporción de cantidades entre el ácido hialurónico o sus sales por un lado y el glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, por otro lado. Así puede preverse según la invención que la proporción de cantidades de ácido hialurónico o sus sales y el otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, se encuentra en el intervalo de 0,25 : 2 a 2 ; 0,25, especialmente de 0,5 : 1,5 a 1,5 : 0,5, preferentemente de 0,75 : 1,25 a 1,25 : 0,75. Según una forma de realización especialmente preferida según la invención, la proporción mencionada anteriormente asciende a aproximadamente 1:1, comprendiéndose con respecto a esto también proporciones de cantidades que se desvían de estas levemente. Entonces la parte solicitante ha logrado, mediante una adaptación y un ajuste controlados de las respectivas sustancias activas de la preparación binaria según la invención con respecto a la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga, llegar a una actividad especialmente buena con respecto al tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, dado que (sin querer unirse a ninguna teoría) especialmente con una proporción de cantidades de aproximadamente 1:1 existe una integración especialmente buena de las sustancias activas en la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga o una buena regeneración o una buena construcción de la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga. De esta manera (según se mencionó anteriormente) se rebaja la permeabilidad del urotelio de manera significativa, lo que está unido a un claro alivio de los síntomas asociados a la cistitis intersticial, especialmente dado que las sustancias irritantes ya no pueden introducirse de manera tan profunda en el urotelio o en capas que se encuentran por debajo del mismo.

40 Además de las sustancias activas mencionadas anteriormente, la preparación según la invención puede contener adicionalmente al menos un electrolito que se encuentra especialmente en cantidades del 0,001 % al 1 % en peso, especialmente del 0,005 % al 0,03 % en peso, preferentemente del 0,007 % al 0,02 % en peso, de manera preferida del 0,01 % al 0,017 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. Según esto puede destacarse especialmente que posibles efectos osmóticos se mantienen tan bajo como sea posible, lo que aumenta además la compatibilidad de la preparación según la invención.

45 En caso del electrolito previsto de manera facultativa según la invención puede tratarse de un electrolito que se selecciona de sales alcalinas o alcalinotérreas orgánicas o inorgánicas así como sus mezclas. Preferentemente se trata en caso del electrolito de una sal alcalina o alcalinotérrea. Según una forma de realización especialmente preferida según la invención se trata en caso de la sal alcalina o alcalinotérrea de un cloruro y preferentemente de cloruro de sodio. Con respecto a esto se prefiere especialmente según la invención cuando el electrolito, preferentemente cloruro de sodio, está presente en la preparación según la invención preferentemente líquida en una cantidad de aproximadamente 6,9 mg con un volumen de 50 ml. De manera condicionada de un caso concreto o con respecto al uso puede ser necesario sin embargo desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente sin que se abandone el contexto de la presente invención.

55 La composición según la invención no está limitada a los principios activos o sustancias mencionados anteriormente. Así puede preverse según la invención que la preparación según la invención contenga otras sustancias:

60 Así la preparación según la invención puede contener, por ejemplo, además dexpanthenol o sus derivados, especialmente ésteres. Las cantidades correspondientes a esto pueden encontrarse en el intervalo del 0,0001 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,001 % al 4 % en peso, de manera preferida del 0,01 % al 3 % en peso, de manera especialmente preferida del 0,1 % al 2 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. En caso de dexpanthenol se trata de la denominación común internacional para D-(+)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-

dimetilbutiramida. Según esto se trata de una sustancia que actúa de manera cicatrizante, que puede promover o aumentar la acción de la preparación según la invención, por ejemplo mediante una curación mejorada de lesiones de la capa del urotelio que se ha observado con frecuencia en el contexto de una cistitis.

5 Además, la preparación según la invención puede contener además adicionalmente ectoína o derivados de ecotina, como hidroxiectoína. Las cantidades correspondientes a esto pueden variar en el intervalo del 0,001 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,001 % al 4 % en peso, de manera preferida del 0,1 % al 3 % en peso, de manera especialmente preferida del 0,1 % al 2 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. En caso de ecotina o derivados de ectoína, como hidroxiectoína, se trata de sustancias activas para el tratamiento de enfermedades de la piel. Las sustancias de este tipo pueden promover adicionalmente la actividad de la preparación según la invención, especialmente con respecto a su acción positiva con respecto al urotelio. Para otras realizaciones correspondientes a esto con respecto a ectoína puede remitirse al documento de patente europea EP 0 887 418 B1, cuya descripción correspondiente a esto en su totalidad se incorpora en el presente documento como referencia.

10 Además puede preverse añadir a la preparación según la invención (como sustancia activa adicional única o además de los principios activos mencionados anteriormente) además al menos un anestésico local. El experto puede seleccionar en todo momento anestésicos locales que sean especialmente adecuados con respecto a la presente invención. Las cantidades correspondientes a esto de un anestésico local pueden encontrarse según la invención en el intervalo del 0,0001 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,001 % al 4 % en peso, de manera preferida del 0,01 % al 3 % en peso, de manera especialmente preferida del 0,1 % al 2 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. La adición de un anestésico local puede promover o mejorar la acción de la preparación según la invención, de modo que en relación con la instilación o aplicación de la preparación según la invención también se produce un cierto alivio del dolor. Esto es especialmente ventajoso y conduce a un bienestar elevado de personas que padecen cistitis, tratadas con la preparación según la invención, especialmente dado que las enfermedades que van a tratarse a menudo van acompañadas de síntomas dolorosos ocasionalmente fuertes.

15 Finalmente, la preparación según la invención puede contener además también minerales y/o vitaminas. Especialmente pueden usarse compuestos de zinc, preferentemente compuestos de zinc orgánicos, de manera preferida gluconato de zinc. Las cantidades correspondientes a esto pueden encontrarse en el intervalo del 0,0001 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,001 % al 4 % en peso, de manera preferida del 0,01 % al 3 % en peso, de manera especialmente preferida del 0,1 % al 2 % en peso, con respecto al peso total de la preparación. Los compuestos de zinc del tipo mencionado anteriormente presentan una acción antiinflamatoria.

20 La preparación según la invención puede presentar especialmente una osmolaridad de 50 mOsmol/l a 1000 mOsmol/l, especialmente de 100 mOsmol/l a 800 mOsmol/l, preferentemente de 150 mOsmol/l a 600 mOsmol/l, de manera preferida de 200 mOsmol/l a 400 mOsmol/l. Además, la preparación según la invención puede presentar especialmente un valor de pH de 6 a 8, especialmente de 6,5 a 7,8, preferentemente de 7 a 7,5. Debido a las propiedades mencionadas anteriormente es especialmente muy compatible la preparación según la invención y no conduce a ningún efecto secundario. En este contexto puede establecerse además que el ácido hialurónico no contiene en sí mismo al menos esencialmente ninguna estructura inmunógena potencial.

25 En cuanto a la preparación, ésta puede presentar entonces a una temperatura de 20 °C una viscosidad dinámica de 5.000 mPas a 12.000 mPas, especialmente de 6.000 mPas a 10.000 mPas, preferentemente de 7.500 mPas a 9.500 mPas, de manera preferida de 8.000 mPas a 9.000 mPas. Debido a la viscosidad prevista según la invención se garantiza una instilación especialmente fácil y poco dolorosa de la preparación en la vejiga. Además debido a la viscosidad prevista según la invención existe una interacción especialmente buena de la preparación según la invención con el urotelio, lo que influye positivamente a la actividad.

30 Además de los principios activos y sustancias de contenido mencionados anteriormente, la preparación según la invención puede contener además aditivos y/o sustancias auxiliares farmacéuticos habituales. Éstos pueden seleccionarse especialmente del grupo de estabilizadores, colorantes, tampones, sustancias desincrustantes, diluyentes, aglutinantes, humectantes y/o conservantes y sus combinaciones. El experto puede adaptar en cada momento las cantidades que van a seleccionarse con respecto a esto, con respecto a la preparación según la invención.

35 La preparación según la invención se encuentra preferentemente en forma líquida, por ejemplo en forma de una solución preferentemente acuosa o en forma de una suspensión preferentemente acuosa, prefiriéndose según la invención agua como disolvente. Debido a la existencia de la preparación en forma líquida, es adecuada la preparación según la invención para la aplicación preferentemente tópica o para la instilación especialmente por medio de dispositivos de aplicación o instilación adecuados para ello en la zona genitourinaria, especialmente en la vejiga. A este respecto es lógico que la preparación según la invención sea estéril, para evitar infecciones bacterianas durante el uso.

40 Según una forma de realización especialmente preferida según la invención, la preparación según la presente invención, que se encuentra preferentemente en forma de una solución acuosa y/o de una suspensión acuosa, se caracteriza por la siguiente fórmula, refiriéndose todas las indicaciones de cantidades mencionadas a continuación respectivamente a la preparación según la invención y el experto puede combinar la suma de todos los

componentes lógicamente, de modo que éstos suman hasta el 100 % en peso, conteniendo la fórmula en combinación:

- 5 - ácido hialurónico y/o sus sales, especialmente de origen no animal, preferentemente hialuronato de sodio, de manera preferida hialuronato de sodio de origen no animal, especialmente con una masa molar media (peso molecular) inferior a 200 kDa, especialmente con una masa molar en el intervalo de 50 kDa a 195 kDa, especialmente de 100 kDa a 195 kDa, preferentemente de 150 kDa a 190 kDa, de manera preferida de 175 kDa a 190 kDa y/o especialmente con un contenido en principio activo de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,5 mg/ml a 1,0 mg/ml, de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, con respecto al volumen de la preparación,
- 10 - al menos otro glicosaminoglicano distinto de éste, preferentemente al menos un sulfato de condroitina, especialmente de origen marino, especialmente con un contenido en principio activo de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,5 mg/ml a 1,0 mg/ml, de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, y
- 15 - eventualmente al menos un electrolito, preferentemente cloruro de sodio, especialmente con un contenido de 0,05 mg/ml a 0,3 mg/ml, especialmente de 0,07 mg/ml a 0,2 mg/ml, preferentemente de 0,1 mg/ml a 0,17 mg/ml,

especialmente encontrándose la proporción de cantidades (proporción en peso) de ácido hialurónico y/o sus sales, preferentemente hialuronato de sodio, por un lado con respecto al otro glicosaminoglicano distinto del ácido hialurónico y/o sus sales, preferentemente sulfato de condroitina, por otro lado en la preparación en el intervalo de 0,25 : 2 a 2 : 0,25, especialmente de 0,5 : 1,5 a 1,5 : 0,5, preferentemente de 0,75 : 1,25 a 1,25 : 0,75, de manera especialmente preferida aproximadamente de 1 : 1.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, 50 ml de la preparación según la invención contienen:

25	hialuronato de sodio	40 mg
	sulfato de condroitina	40 mg
	cloruro de sodio	6,9 mg

en solución preferentemente acuosa.

Según se describió anteriormente, la preparación según la invención es adecuada para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de cistitis preferentemente de origen no bacteriano, especialmente de cistitis aguda o crónica, pudiéndose nombrar en este caso especialmente la cistitis intersticial, cistitis radiogénica y cistitis bacteriana crónica o infectada de manera crónica descritas anteriormente. Según la invención, la preparación es adecuada de manera preferida según la invención preferentemente para el tratamiento de cistitis intersticial. Además en cuanto a la preparación según la invención, ésta se introduce entonces preferentemente de manera acabada para la dosificación en recipientes, pudiendo preverse con respecto a esto especialmente tamaños de volúmenes de 30 ml a 70 ml, especialmente de 40 ml a 60 ml, de manera preferida aproximadamente de 50 ml, según el recipiente o unidad de aplicación o unidad de dosificación.

La presente invención se refiere (según **otro** aspecto de la presente invención) igualmente a un recipiente, que contiene la preparación según la invención. El recipiente según la invención que contiene la preparación según la invención, puede encontrarse especialmente en forma de un frasco de tapón perforable, preferentemente con cierre estéril.

Según **otro** aspecto adicional, la presente invención se refiere igualmente a un dispositivo de aplicación para la instilación o para la aplicación tópica de la preparación según la invención en la zona genitourinaria, especialmente en la vejiga urinaria. El dispositivo de aplicación según la invención contiene la preparación según la invención. En caso del dispositivo de aplicación según la invención puede tratarse especialmente de un dispositivo de aplicación para un solo uso, que contiene por ejemplo y de manera no limitativa un recipiente de alojamiento o almacenamiento para alojar la preparación según la invención así como un dispositivo de aplicación, por ejemplo un tubo flexible de instilación o un catéter o similares. En caso del dispositivo de aplicación puede tratarse, por ejemplo, de una jeringuilla preferentemente estéril, que puede contener la preparación según la invención. La jeringuilla según la invención puede estar configurada con un dispositivo de aplicación, por ejemplo con un tubo flexible de instilación o un catéter o similares, o puede estar unido de manera fija con éstos, especialmente para permitir una instilación o aplicación de la preparación según la invención en la vejiga urinaria. La jeringuilla según la invención puede concebirse preferentemente según el tipo de dispositivo de una sola dosificación o dispositivo de una sola aplicación.

Otro objeto de la presente invención (según aún otro aspecto de la presente invención) es el uso de la preparación según la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades del tracto genitourinario, especialmente de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria. Según esto se trata preferentemente de cistitis, de manera preferida de cistitis intersticial, cistitis radiogénica y/o cistitis bacteriana crónica. Un uso especialmente preferido según la invención de la preparación según la invención es el tratamiento profiláctico o terapéutico de cistitis intersticial. Por consiguiente, la preparación según la invención es adecuada según la invención

especialmente para el tratamiento de cistitis de origen no bacteriano.

Entonces, la combinación según la invención que contiene ácido hialurónico o sus sales, preferentemente con una masa molar inferior a 200 kDa, y el glicosaminoglicano distinto de éste, preferentemente sulfato de condroitina, conduce a una actividad especialmente buena con respecto a las enfermedades mencionadas anteriormente. Una posible explicación para la acción excelente de la preparación según la invención puede observarse (sin querer preestablecerlo) en que las sustancias activas de la preparación según la invención (ácido hialurónico o sus sales por un lado y el otro glicosaminoglicano distinto de éste, especialmente sulfato de condroitina, por otro lado) interaccionan de manera especialmente eficaz especialmente con el urotelio de la vejiga urinaria, existiendo con respecto a esto una adsorción o inclusión de las sustancias activas en esta capa. Según esto se regenera o “se repara” la capa de glicosaminoglicano dañada especialmente por la enfermedad (capa de mucina) del urotelio. La reducción de la permeabilidad unida con este modo de acción (lo que igualmente equivale a un “efecto de impermeabilización” con respecto a la orina presente en la vejiga) conduce a un claro alivio de los síntomas condicionados por la enfermedad. Ciertos pacientes tratados con la preparación según la invención presentaban ya tras pocos tratamientos un estado de salud significativamente mejorado, junto con una clara reducción de la sintomatología del dolor. Por consiguiente, la preparación según la invención puede servir igualmente al menos también para reparar temporalmente una capa de glicosaminoglicano defectuosa del urotelio.

Por consiguiente, en este contexto, el modo de acción de la preparación según la invención (sin querer limitarse a esto) puede atribuirse menos a un efecto farmacológico directo sobre el tejido de la vejiga urinaria tras la introducción de la preparación según la invención. Más bien, la acción de la preparación según la invención consiste ante todo en una interacción esencialmente física, con la que el ácido hialurónico y sulfato de condroitina se incorporan en el urotelio o se adsorben en éste de modo que se compensa por así decirlo una pérdida de ácido hialurónico y sulfato de condroitina provocada por las reacciones inflamatorias en la pared de la vejiga o en el urotelio. Por consiguiente existe igualmente una regulación de la permeabilidad o capacidad de paso de la pared de la vejiga, lo que conduce a una contención de la reacción inflamatoria y por consiguiente a un fomento de la cicatrización y con ello en total a una mejora del estado de salud. La preparación según la invención forma casi una protección del epitelio de la vejiga frente a sustancias irritantes, como bacterias, microcristales. Por consiguiente, ésta actúa como reparación y protección de la capa de glicosaminoglicano en la vejiga urinaria y las vías urinarias de descarga.

Para fines del uso según la invención, la preparación según la invención (según se describió anteriormente) se aplica en la zona genitourinaria, especialmente se instila en la vejiga o preferentemente se aplica tópicamente. A este respecto debía realizarse la instilación o la aplicación en la vejiga urinaria preferentemente vacía. Con respecto a esto debía permanecer la preparación según la invención en la vejiga urinaria durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 120 minutos, para permitir un efecto óptimo de los principios activos sobre el urotelio. En consecuencia debía instilarse en la vejiga urinaria (mejor dicho) todo el volumen de la preparación según la invención presente en el recipiente según la invención o en el dispositivo de aplicación según la invención, preferentemente 50 ml, tras vaciar completamente la vejiga urinaria. Para conseguir resultados óptimos, debía permanecer la preparación según la invención el máximo de tiempo posible en la vejiga urinaria, y concretamente (según se describió anteriormente) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos hasta como máximo aproximadamente dos horas. En el contexto del tratamiento de cistitis es recomendable realizar la instilación de la preparación según la invención durante un periodo de tiempo de cuatro semanas respectivamente una vez por semana, debiendo ascender la dosis correspondiente a esto a 50 ml por uso. En el contexto de una terapia de mantenimiento puede usarse la preparación según la invención posteriormente una vez por mes hasta que los síntomas hayan disminuido.

En otras palabras, puede instilarse en la vejiga urinaria preferentemente todo el volumen de la solución, de manera preferida 50 ml, del recipiente o del dispositivo de aplicación tras vaciar completamente la vejiga urinaria. Para conseguir resultados óptimos, debía permanecer la preparación según la invención el máximo tiempo posible en la vejiga urinaria (al menos aproximadamente 30 minutos, como máximo aproximadamente dos horas). Se consiguieron resultados especialmente buenos cuando el tratamiento se realizó durante cuatro semanas una vez por semana. Como terapia de mantenimiento puede usarse la preparación según la invención una vez por mes, hasta que los síntomas hayan disminuido completamente. Sin embargo puede desviarse también del esquema de terapia mencionado anteriormente siempre que sea necesario con respecto a un caso concreto.

Otra gran ventaja de la preparación según la invención puede observarse en que es segura con respecto a su uso y durante el tratamiento no se produce ningún efecto secundario significativo, especialmente dado que en caso de las sustancias usadas se trata de sustancias biocompatibles. La especialmente buena compatibilidad está relacionada especialmente con el uso de ácido hialurónico o sus sales de origen no animal y de sulfato de condroitina de origen marino.

En resumen, en caso de la preparación según la invención se trata de una especialidad farmacéutica que contiene según la forma de realización preferida según la invención una solución de ácido hialurónico altamente purificado de origen no animal y sulfato de condroitina de origen marino. Puede usarse preferentemente como líquido de lavado estéril en caso de modificaciones del urotelio en el uréter, la vejiga urinaria y la parte inicial de la uretra. Según se discutió anteriormente, la preparación según la invención (sin querer limitarse a esta teoría) no tiene directamente ningún efecto farmacológico sobre el tejido tras su introducción o instilación en la vejiga urinaria. Su acción se basa

en propiedades físicas. Así puede observarse un mecanismo de acción (sin querer limitarse a esto) en que se compensa la pérdida de ácido hialurónico y sulfato de condroitina originada por inflamaciones del urotelio en la pared de la vejiga mediante la sustitución de ácido hialurónico y sulfato de condroitina y por consiguiente puede regenerarse el urotelio. Como consecuencia del uso de la preparación según la invención se llega a una regulación de la permeabilidad de la pared de la vejiga, a una contención de la reacción de inflamación y/o a un fomento de la cicatrización.

5

La preparación según la invención contiene preferentemente una solución estéril de ácido hialurónico/sulfato de condroitina que puede rellenarse o instilarse, por ejemplo, con ayuda de un catéter en la vejiga urinaria. La preparación según la invención especialmente en forma de una solución y/o líquido de lavado sirve para la regeneración del urotelio perturbado o modificado en la vejiga urinaria y las vías urinarias de descarga.

10

Otras configuraciones, modificaciones y variaciones así como ventajas de la presente invención puede reconocerlas y realizarlas sin más el experto leyendo la descripción, sin que a este respecto abandone el contexto de la presente invención.

Ejemplos de realización:

15

En el contexto de estudios de actividad o ejemplos de realización realizados por parte de la parte solicitante se demostró la acción destacada de una preparación según la presente invención a base de la combinación de principios activos según la invención (véase la "preparación F" posterior) con respecto a distintas preparaciones comparativas (véase las "preparaciones A a E" posteriores) y una muestra ciega ("placebo"). En este contexto se demostró tanto la actividad mejorada de los componentes individuales usados según la invención (concretamente ácido hialurónico de origen no animal con una masa molar media inferior a 200 kDa por un lado y sulfato de condroitina de origen marino por otro lado) como el efecto sinérgico obtenido mediante la combinación de estas dos sustancias individuales.

20

La actividad excelente de la combinación según la invención se determinó mediante tres procedimientos de estudio distintos (es decir el bienestar subjetivo de los pacientes, cistoscopia y contenido en glicosaminoglicano en la orina). Todas las preparaciones están formuladas a base de una solución de cloruro de sodio y contienen los principios activos siguientes:

25

Preparación A (comparación):

hialuronato de sodio de origen animal (M > 200 kDa) 40 mg / 50 ml

Preparación B (comparación):

30

sulfato de condroitina de origen no marino 40 mg / 50 ml

Preparación C (comparación):

hialuronato de sodio de origen animal (M > 200 kDa) 40 mg / 50 ml
sulfato de condroitina de origen no marino 40 mg / 50 ml

Preparación D (comparación):

35

hialuronato de sodio de origen no animal (M=180 kDa) 40 mg / 50 ml

Preparación E (comparación):

sulfato de condroitina de origen marino 40 mg / 50 ml

Preparación F (invención):

40

hialuronato de sodio de origen no animal (M=180 kDa) 40 mg / 50 ml
sulfato de condroitina de origen marino 40 mg / 50 ml

Preparación G (placebo): solución de cloruro de sodio pura (osmolaridad correspondiente a la de la orina).

En cuanto a la preparación F según la invención, se usó entonces con respecto al sulfato de condroitina de origen marino una mezcla de 6-sulfato de condroitina y 4-sulfato de condroitina en proporción de aproximadamente el 80 % al 90 % en peso de 6-sulfato de condroitina con respecto a aproximadamente del 20 % al 10 % en peso de 4-sulfato de condroitina.

45

En el contexto de las preparaciones o mezclas de reacción mencionadas anteriormente se usó respectivamente la sal de sodio de ácido hialurónico o sulfato de condroitina.

A voluntarios con una cistitis intersticial (es decir no bacteriana) diagnosticada se les administró durante un periodo de tiempo de dos meses las preparaciones expuestas anteriormente. La administración se realizó por medio de

instilación en la vejiga urinaria. Los valores en el momento $t = 0$ se refieren al momento inmediatamente antes de la primera administración. La administración se repitió semanalmente, respectivamente durante un periodo de tiempo de dos meses. El volumen de la preparación instilada ascendía respectivamente a 50 ml. Por mezcla de reacción o preparación se sometieron a estudio 10 voluntarios. Los intervalos de estudios ascendían respectivamente a 1 semana, 2 semanas, 1 mes y finalmente 2 meses, respectivamente con respecto al día de la primera instilación.

1. En el contexto del primer complejo de estudio indicaron los voluntarios su sensación subjetiva mediante una escala de puntuación de 1 a 6 (1= muy bien a 6 = insuficiente), siendo posible también cualquier valor intermedio. En caso de este estudio se atendió especialmente a dolores en la zona de la vejiga urinaria así como de la pelvis, necesidad de orinar excesiva y a una pequeña capacidad de la vejiga urinaria. Se determinaron los respectivos valores medios así como las desviaciones estándar correspondientes a ello. La tabla 1 muestra los resultados determinados. Es llamativo que en caso de una comparación de las sustancias individuales según la preparación A y B por un lado así como la preparación C y D por otro lado, las sustancias usadas según las preparaciones C y D conduzcan a mejores resultados que las sustancias de origen animal. En cuanto a la combinación según la invención según la preparación F, pudo observarse entonces una clara mejora del bienestar de salud, de modo que tras finalizar el periodo de ensayo los voluntarios sometidos a estudio informaron en general sobre un bienestar de salud "bueno".

Tabla 1

	A (comp.)	B (comp.)	C (comp.)	D (comp.)	E (comp.)	F (inv.)	G (plac.)
t=0	5,2±0,3	5,0±0,2	4,8±0,1	5,3±0,2	4,9±0,4	4,9±0,3	5,5±0,3
1. semana	5,1±0,4	5,0±0,3	3,8±0,1	4,6±0,2	4,8±0,4	3,5±0,1	5,5±0,4
2. semana	4,6±0,3	4,8±0,4	3,6±0,3	4,6±0,5	4,5±0,1	3,0±0,3	5,3±0,5
1. mes	4,0±0,2	4,3±0,3	3,1±0,3	3,3±0,3	3,5±0,2	2,4±0,2	5,9±0,4
2. mes	3,6±0,3	4,1±0,3	3,8±0,2	3,1±0,3	3,3±0,2	2,0±0,4	4,8±0,5

2. En un segundo estudio se realizó una cistoscopia (endoscopia de la vejiga) un mes tras la primera aplicación de las preparaciones mencionadas anteriormente en caso de los respectivos grupos de voluntarios, realizándose por medio de la endoscopia una evaluación visual del urotelio de la vejiga. El resultado visual se indica en la tabla 2 con respecto a las respectivas preparaciones. También en este caso se muestra la acción claramente mejorada de la preparación según la invención en base a la combinación binaria de hialuronato no animal con una masa molar inferior a 200 kDa por un lado y sulfato de condroitina marino por otro lado con respecto a las preparaciones de comparación.

Tabla 2

A (comp.)	B (comp.)	C (comp.)	D (comp.)
Defectos moderados a fuertes de la mucosa de la vejiga, lesiones e incrustaciones parciales, hemorragias reducidas	Defectos moderados a fuertes de la mucosa de la vejiga, lesiones e incrustaciones parciales, hemorragias reducidas	Defectos moderados de la mucosa de la vejiga, lesiones insignificantes, ninguna hemorragia	Lesiones de moderadas a débiles de la mucosa de la vejiga, lesiones de leves a medias, apenas hemorragias
E (comp.)	F (inv.)	G (plac.)	
Defecto moderado a reducido de la mucosa de la vejiga, apenas lesiones, pocas hemorragias	Mucosa de la vejiga casi intacta, ninguna lesión, ninguna hemorragia	Defectos fuertes de la mucosa de la vejiga, lesiones fuertes con hemorragias parciales de moderadas a fuertes	

3. Además se extrajeron muestras de orina al inicio del ensayo así como tras un mes y se determinó el contenido en glicosaminoglicano en la orina conforme al procedimiento según Whitley *et al.* (véase C.B., Ridnour, M. D., Draper, K A., Dutton, C. M. y Negila, J. P.: Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. Clin. Chem., 35: 374, 1989), coloreándose los glicosaminoglicanos presentes en la orina por medio de azul de dimetilmetileno y se determinaron sus concentraciones a continuación mediante

espectroscopía. En este contexto se sabe que con pacientes con cistitis intersticial diagnosticada existe una concentración de glicosaminoglicano presente en la orina distinta de la concentración en pacientes sanos, es decir en pacientes sin diagnóstico de una cistitis intersticial. Con respecto a esto se sabe también que con pacientes con una cistitis intersticial ampliamente avanzada o crónica se reduce el contenido en glicosaminoglicano en la orina en comparación con un grupo control sin diagnóstico, mientras que se eleva el contenido en glicosaminoglicano en la orina con voluntarios con cistitis intersticial en el estadio inicial o en el estadio no ampliamente avanzado.

Al inicio del ensayo ($t = 0$) se analizaron muestras de orina con respecto a su contenido en glicosaminoglicano, determinándose en todos los grupos (es decir con voluntarios, a los que se instiló una de las preparaciones A a G posteriormente de manera repetida) en comparación con un grupo control sin cistitis intersticial las concentraciones diferentes de glicosaminoglicano en la orina.

Tras un mes se analizaron de nuevo muestras de orina. Para el grupo de placebo G no se produjo ninguna normalización del contenido en glicosaminoglicano determinado, incluso aún empeorándose parcialmente los valores. Con respecto a las preparaciones A y B se determinó sólo una mejora insignificante del contenido en glicosaminoglicano. En algunos casos, la desviación del valor normal era considerable igual que antes. Con respecto a la preparación C pudo determinarse concretamente una clara normalización, sin embargo pudieron determinarse también en este caso aún desviaciones claras del valor normal. En cuanto a las preparaciones D y E, entonces se mejoraron algo los valores especialmente en comparación con las preparaciones A y B, sin embargo no se produjo tampoco en este caso ninguna normalización completa. En cuanto a la combinación según la invención según la preparación F, entonces pudo determinarse en este caso una mejora significativa: en casi todos los voluntarios se produjo una normalización del contenido en glicosaminoglicano en la orina, los valores correspondían casi completamente a los valores determinados para el grupo control sin diagnóstico de una cistitis intersticial.

Por consiguiente, también esta prueba demuestra la acción especialmente buena de la combinación según la invención según la preparación F en comparación con el estudio control (placebo) según el grupo de ensayo G así como con respecto a las otras preparaciones A a E de comparación.

Las series de ensayos anteriores muestran en total la acción sinérgica excelente de la combinación binaria según la invención con respecto a los respectivos experimentos de control.

REIVINDICACIONES

1. Preparación, especialmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, preferentemente de cistitis, que contiene en combinación y respectivamente en cantidades farmacéuticamente eficaces
- 5 (a) ácido hialurónico y/o sus sales con una masa molar media (peso molecular) inferior a 200 kDa y
(b) al menos un sulfato de condroitina.
2. Preparación según la reivindicación 1, en la que (a) el ácido hialurónico y/o sus sales presenta una masa molar media en el intervalo de 50 kDa a 195 kDa, especialmente de 100 kDa a 195 kDa, preferentemente de 150 kDa a 190 kDa, de manera preferida de 175 kDa a 190 kDa.
- 10 3. Preparación según la reivindicación 1 ó 2, que contiene (a) ácido hialurónico y/o sus sales en cantidades del 0,02 % al 0,2 % en peso, especialmente del 0,03 % al 0,16 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,12 % en peso, de manera preferida del 0,05 % al 0,10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.
- 15 4. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que (a) el ácido hialurónico y/o sus sales es de origen no animal y/o en la que el ácido hialurónico y/o sus sales es de origen bacteriano, especialmente obteniéndose el ácido hialurónico y/o sus sales preferentemente de manera fermentativa de bacterias del género *Streptococcus*, especialmente *Streptococcus lancefields*, de manera preferida la cepa A de *Streptococcus lancefields*.
- 20 5. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que (b) el sulfato de condroitina es de origen marino y/o en la que (b) el sulfato de condroitina presenta una masa molar media en el intervalo de 10 kDa a 70 kDa, especialmente de 20 kDa a 60 kDa, preferentemente de 25 kDa a 50 kDa, de manera preferida de 30 kDa a 40 kDa,
- 25 6. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, que contiene (b) el sulfato de condroitina en cantidades del 0,02 % al 0,2 % en peso, especialmente del 0,03 % al 0,16 % en peso, preferentemente del 0,04 % al 0,12 % en peso, de manera preferida del 0,05 % al 0,10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.
- 30 7. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de cantidades (proporción en peso) de (a) ácido hialurónico y/o sus sales por un lado con respecto a (b) sulfato de condroitina por otro lado en la preparación se encuentra en el intervalo de 0,25 : 2 a 2 : 0,25, especialmente de 0,5 : 1,5 a 1,5 : 0,5, preferentemente de 0,75 : 1,25 a 1,25 : 0,75, de manera especialmente preferida aproximadamente de 1 : 1.
- 35 8. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la preparación se encuentra en forma líquida, especialmente en forma de una solución acuosa o de una suspensión acuosa.
9. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición presenta una osmolaridad de 50 mOsmol/l a 1000 mOsmol/l, especialmente de 100 mOsmol/l a 800 mOsmol/l, preferentemente de 150 mOsmol/l a 600 mOsmol/l, de manera preferida de 200 mOsmol/l a 400 mOsmol/l, y/o en la que la preparación presenta un valor de pH de 6 a 8, especialmente de 6,5 a 7,8, preferentemente de 7 a 7,5, y/o en la que la preparación presenta, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de 5.000 mPas a 12.000 mPas, especialmente de 6.000 mPas a 10.000 mPas, preferentemente de 7.500 mPas a 9.500 mPas, de manera preferida de 8.000 mPas a 9.000 mPas.
- 40 10. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, especialmente en forma de una solución acuosa o de una suspensión acuosa, que contiene en combinación
- 45 (a) ácido hialurónico y/o sus sales, especialmente de origen no animal, preferentemente hialuronato de sodio, de manera preferida hialuronato de sodio de origen no animal, con una masa molar media (peso molecular) inferior a 200 kDa, especialmente con una masa molar en el intervalo de 50 kDa a 195 kDa, especialmente de 100 kDa a 195 kDa, preferentemente de 150 kDa a 190 kDa, de manera preferida de 175 kDa a 190 kDa, y/o especialmente con un contenido en principio activo de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,5 mg/ml a 1,0 mg/ml de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, con respecto al volumen de la preparación,
- 50 (b) al menos un sulfato de condroitina, especialmente de origen marino, especialmente con un contenido de principio activo de 0,2 mg/ml a 2,0 mg/ml, especialmente de 0,3 mg/ml a 1,6 mg/ml, preferentemente de 0,4 mg/ml a 1,2 mg/ml, de manera preferida de 0,5 mg/ml a 1,0 mg/ml, de manera especialmente preferida de 0,7 mg/ml a 0,9 mg/ml, y
- 55 (c) eventualmente al menos un electrolito, preferentemente cloruro de sodio, especialmente con un contenido de 0,05 mg/ml a 0,3 mg/ml, especialmente de 0,07 mg/ml a 0,2 mg/ml, preferentemente de 0,1 mg/ml a 0,17 mg/ml,
- especialmente en la que la proporción de cantidades (proporción en peso) de (a) ácido hialurónico y/o sus sales,

preferentemente hialuronato de sodio, por un lado con respecto a (b) sulfato de condroitina, por otro lado, en la preparación se encuentra en el intervalo de 0,25 : 2 a 2 : 0,25, especialmente de 0,5 : 1,5 a 1,5 : 0,5, preferentemente de 0,75 : 1,25 a 1,25 : 0,75, de manera especialmente preferida aproximadamente de 1 : 1.

5 11. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores para la instilación y/o para la aplicación preferentemente tópica en la zona genitourinaria, especialmente en la vejiga urinaria.

12. Preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de cistitis, especialmente cistitis aguda o crónica, preferentemente cistitis intersticial, cistitis radiogénica y/o cistitis bacteriana crónica (cronificada), de manera preferida cistitis intersticial.

10 13. Recipiente, que contiene una preparación según una o varias de las reivindicaciones anteriores, especialmente en forma de un frasco de tapón perforable con cierre preferentemente estéril.

14. Dispositivo de aplicación para la instilación y/o para la aplicación preferentemente tópica en la zona genitourinaria, especialmente en la vejiga urinaria, que contiene una preparación según una de las reivindicaciones 1 a 12.

15 15. Uso de una preparación según una de las reivindicaciones 1 a 12 para preparar un fármaco para el tratamiento de enfermedades del tracto genitourinario, especialmente de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferentemente de cistitis, de manera preferida de cistitis intersticial, cistitis radiogénica y/o cistitis bacteriana cronificada, de manera especialmente preferida de cistitis intersticial.