

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 608**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2005** **E 05719421 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 1724257**

54 Título: **Composición medicinal para la prevención o el tratamiento de la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno nervioso**

30 Prioridad:

05.03.2004 JP 2004061476

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.01.2014

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAZAKI, YOSHINOBU y
IMAMURA, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 436 608 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 medicinal para la prevención o el tratamiento de la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno nervioso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que son útiles para la prevención o el tratamiento de la vejiga hiperactiva asociada a trastornos neurogénicos.

10 Más concretamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de la urgencia o la frecuencia urinaria en la vejiga hiperactiva asociada a trastornos neurogénicos que comprende como principio activo (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)-oxi]fenil)oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 **Antecedentes de la técnica**

La vejiga hiperactiva (VHA) se define como una enfermedad basada en los síntomas de urgencia, por lo general, con frecuencia y con o sin incontinencia de urgencia. La definición de VHA se propone en la nueva normalización de la terminología publicada por la Sociedad Internacional de la Continencia (ICS) (véase la referencia no de patente 1). A partir de la encuesta epidemiológica llevada a cabo como un proyecto de investigación por la Sociedad japonesa de la Vejiga Neurogénica, se estima que actualmente hay más de 8 millones de pacientes con VHA (véase la referencia no de patente 2).

25 La VHA se desarrolla principalmente en compañía de un trastorno neurogénico, obstrucción del tracto urinario inferior y otros trastornos, además de la VHA idiopática sin causas definidas, y varios son los métodos terapéuticos llevados a cabo en función de la patogénesis (véase la referencia no de patente 3). En cuanto a la VHA asociada a trastornos neurogénicos, el trastorno neurogénico inducido por el trastorno de origen, tal como el trastorno de sangre en el cerebro, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, o similares, causa un control inusual de la micción, un trastorno sensorial, o similares, causando la VHA. Así pues, sin embargo, se han probado muchos métodos terapéuticos para mejorar la urgencia, la frecuencia o similares de la VHA, sin que con ello se hayan obtenido necesariamente suficientes efectos terapéuticos. Por lo tanto, se ha deseado el establecimiento del nuevo método terapéutico adecuado para cada trastorno o aspecto patológico de origen.

35 Actualmente, como métodos terapéuticos para la VHA asociada a un trastorno neurogénico, se han usado comúnmente la combinación de la modificación del comportamiento para establecer un patrón de micción normal tal como la preparación del vaciamiento cronometrado, el entrenamiento muscular del suelo pélvico o la educación de los pacientes y la medicación. Sin embargo, los fármacos anticolinérgicos usados principalmente como medicación pueden provocar efectos secundarios tales como boca seca, estreñimiento, disfunción de vaciamiento, síntomas del sistema nervioso central, o similares, siendo su eficacia terapéutica a veces insuficiente. Así pues, se ha deseado el desarrollo temprano de nuevos fármacos que tengan una alta seguridad y potencia (véase la referencia no de patente 4).

45 Se ha informado que el compuesto (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)-oxi]fenil)oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tienen efectos inhibidores selectivos contra la contracción del músculo liso uretral y disminuyen la presión uretral sin provocar un efecto significativo sobre la presión arterial, y son compuestos sumamente útiles como fármacos para el tratamiento de la disfunción del vaciamiento o similar inducida por BPH (véase la referencia de patente 1). No obstante, no se ha informado ni se ha sugerido que este compuesto sea útil para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a trastornos neurogénicos.

Referencia de patente 1: publicación de patente japonesa H6-220015;

Referencia no de patente 1: Yukio Honma, *et al.*, ["The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the international continence society"], *Journal of Neurogenic bladder society*, 2003, vol.14, Nº 2, pág. 278-289;

Referencia no de patente 2: Yukio Honma, *et al.*, ["Epidemiologic survey on urination"], *Journal of Neurogenic bladder society*, 2003, vol.14, Nº 2, pág. 266-277;

Referencia no de patente 3: Osamu Yamaguchi, "Mechanism of overactive bladder", *PHARMACIA SCOPE*, publicado por Pharmacia Company, 2003, vol. 42, Nº 4, pág.12-13;

Referencia no de patente 4: Osamu Nishimura, "What is overactive bladder (OAB)?", *PHARMACIA SCOPE*, publicado por Pharmacia Company, 2003, vol. 42, Nº.1, pág.14-15.

El documento JP 2001-288115A divulga un antagonista del receptor alfa 1 como remedio de los síntomas del tracto urinario inferior.

El documento JP 2000-247998A se refiere al agente terapéutico para la disuria asociada a la hipertrofia prostática que contiene el antagonista del adrenorreceptor alfa 1A.

El documento WO 99/15202 se refiere a remedios para la disuria resultante de la hipertrofia prostática que contienen un bloqueador muy selectivo del receptor adrenérgico alfa 1 como principio activo y no afectan a la presión sanguínea.

- 5 El documento WO 99/48530 se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna que comprende un antagonista alfa 1a y un antagonista de la endotelina.

10 El documento US 2002/1432007 describe antagonistas del receptor adrenérgico α nitrosados y/o nitrosilados, composiciones que los contienen y métodos para el tratamiento o la prevención de la hiperplasia prostática benigna, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina variante, glaucoma, trastornos neurodegenerativos, enfermedades vasoespásticas, trastornos cognitivos, incontinencia urgente o vejiga hiperactiva.

15 Yamada S. *et al.* *Life Science* vol. 62, N° 17-18, 1998, pág.1585-1589 describe las propiedades de unión de nuevos antagonistas del adrenorreceptor alfa 1 en tejidos de próstata y otros tejidos de ratas.

Okura T. *et al.* *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 54, N° 7, 2002 pág. 975-998 examina la ocupación *ex vivo* por parte de KMD-3213 de los adrenorreceptores alfa 1 en tejido de próstata y otros tejidos de ratas en términos de selectividad tisular y la duración de la ocupación en relación con la concentración en plasma.

20 Akiyama K. *et al.*, *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 90, N° 2, 2002 pág.131-137 describe una investigación acerca de los efectos de KMD-3213 sobre la respuesta de la presión sanguínea inducida por la inclinación en ratas normotensas anestesiadas.

25 Okashi T. *et al.*, "Urination Disorders and Incontinence", Hekkan Hondanren, N° 591, 1998, pág. 57-60 trata la administración de un bloqueador α_{1A} como agente antihipertensivo de los pacientes de edad avanzada con hipertensión.

30 Yoshida M. *et al.*, *Folia Pharmacologica Japonica*, vol.121, N° 5, 2003, pág.307-316 presenta los datos sobre respuestas funcionales en afecciones fisiológicas y patológicas, y las interacciones entre neurotransmisores y neuronas en la función del tracto urinario inferior.

Ishidura O. *et al.*, "Geriatric Medicine", vol. 41, N° 8, 2003 pág. 1149-1153 proporciona una perspectiva general de la relación entre la vejiga hiperactiva y la hipertrofia de la glándula prostática.

35 Ishizuka O. *et al.*, B. R., *J. Pharmacol*, vol. 117, N° 5, 1996, pág.962-966 examina la respuesta a la doxazosina en ratas con y sin obstrucción de la salida de la vejiga.

El documento WO 2004/054574 divulga una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para el tratamiento de la disuria que comprende KMD-3213.

40 El documento WO 2004/022538 divulga un cristal de KMD-3213 como agente terapéutico útil para la disuria.

R. A. Appell, "Reviews in Urology", vol. 5, N° 8, 2003, pág. 537-541 describe el tratamiento de la vejiga hiperactiva en poblaciones de pacientes especiales que incluyen la vejiga hiperactiva de origen neurogénico..

45 **Divulgación de la invención**

Problema que se resuelve con la presente invención

50 El objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a trastornos neurogénicos.

Medios para resolver los problemas

55 Los presentes inventores han estudiado intensamente para descubrir un compuesto útil para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a trastornos neurogénicos, y han descubierto la (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2R)-2-([2-([2-(2,2,2-trifluoroetil)-oxi]fenil)oxi]etil)amino]propil)-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida inhibe notablemente la frecuencia de la contracción involuntaria en la fase de llenado y tiene un efecto de prolongación del intervalo entre micciones, formando de ese modo la base de la presente invención.

60 Es decir, la presente invención se refiere a:

65 [1] una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la urgencia o frecuencia urinaria en la vejiga hiperactiva asociada a trastornos neurogénicos, que comprende como principio activo (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2R)-2-([2-([2-(2,2,2-trifluoroetil)-oxi]fenil)oxi]etil)amino]propil)-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

[2] una composición farmacéutica como se ha descrito en [1] anterior, donde el trastorno neurogénico es infarto cerebral, enfermedad de Parkinson, afección de la médula espinal, trastorno neurogénico periférico o esclerosis múltiple;

[3] una composición farmacéutica como se ha descrito en [1] o [2] anterior que se usa en combinación con uno o más agentes adicionales usados para la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno neurogénico;

[4] una composición farmacéutica como se ha descrito en [3] anterior, donde el otro agente usado para la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno neurogénico es un agente seleccionado de entre un fármaco anticolinérgico, un ansiolítico, un fármaco colinérgico, un inhibidor de la colinesterasa, un fármaco antiespasmódico, un fármaco antiinflamatorio y un fármaco antimicrobiano; y similares.

En la presente invención, la expresión "vejiga hiperactiva (VHA) asociada a un trastorno neurogénico" significa la vejiga hiperactiva definida por la nueva normalización de la terminología de la ICS anteriormente mencionada, que está causada por un trastorno neurogénico. Como trastorno neurogénico, se pueden mostrar los trastornos cerebrovasculares tales como el infarto cerebral, la apoplejía cerebral y similares, la enfermedad de Parkinson, la afección de la médula espinal tal como la lesión de la médula espinal y similares, los trastornos neurogénicos periféricos asociados a la diabetes o similares, la esclerosis múltiple y similares. La VHA asociada a trastornos neurogénicos incluye vejiga neurogénica (por ejemplo, la causada por trastornos cerebrovasculares, afección de la médula espinal, neuropatía diabética, esclerosis múltiple o similares) y vejiga inestable, pero no incluye la causada por enfermedades obstructivas del tracto urinario inferior tales como la hipertrofia prostática benigna.

Los presentes inventores confirmaron que la (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)-oxi)fenil]oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida ejerce un efecto inhibidor de la frecuencia de la contracción involuntaria en la fase de llenado y un efecto de prolongación del intervalo entre micciones mediante ensayos farmacológicos usando ratas con lesiones de médula espinal. Estos resultados apoyan la utilidad de los presentes compuestos para la urgencia y la frecuencia urinaria en la VHA asociada a un trastorno neurogénico y, por lo tanto, se ha demostrado que la (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)-oxi)fenil]oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida es sumamente útil para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a un trastorno neurogénico.

En la presente invención, se puede mostrar el compuesto de (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)-oxi)fenil]oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (entre las que, más adelante en el presente documento, un dibromhidrato se denomina "compuesto 1").

Se conocen varios métodos de fabricación del compuesto de la invención, y se pueden preparar fácilmente en un método descrito en el material publicado o similar (véase la referencia de patente 1 anterior).

Como sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mostrar una sal con una base inorgánica tal como sodio, potasio, calcio o similares, una sal con una amina orgánica tal como morfolina, piperidina o similares, una sal con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o similares, una sal con un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido 2,4-dimetilbencenosulfónico, ácido 2,5-dimetilbencenosulfónico, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico, ácido (+)-canforsulfónico, ácido (-)-canforsulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1-butanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

El compuesto de la presente invención incluye sus hidratos y solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol o similares. Además, el compuesto de la presente invención incluye tanto las formas amorfas como las formas cristalinas, y un solo polimorfo, una mezcla de dos o más polimorfos y una mezcla de un polimorfo y una forma amorfa de los mismos.

Por otra parte, el compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con uno o más fármacos adicionales usados para la VHA asociada a un trastorno neurogénico. Los ejemplos de los otros fármacos que se pueden usar en combinación incluyen, por ejemplo, un fármaco anticolinérgico (tolterodina, oxibutinina, propiverina o similares), un ansiolítico, un fármaco colinérgico (cloruro de betanecol o similares), un inhibidor de la colinesterasa (bromuro de distigmina o similares), un fármaco antiespasmódico (flavoxato o similares), un fármaco antiinflamatorio y un fármaco antimicrobiano, y similares.

En el caso de los usos del compuesto de la presente invención en combinación con uno o más de los fármacos adicionales anteriores, la presente invención incluye cualquiera de las formas de dosificación de administración simultánea en forma de una sola preparación o preparaciones separadas por la misma o diferente vía de administración, y la administración a diferentes intervalos de dosificación en forma de preparaciones separadas por la misma o diferente vía de administración. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y uno o varios fármacos adicionales anteriores incluye tanto formas de dosificación como una sola preparación y preparaciones separadas para la combinación anteriormente mencionada.

El compuesto de la presente invención puede obtener efectos más ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores cuando se usa adecuadamente en combinación con uno o más de los fármacos adicionales anteriores. Además, la dosis de administración se puede reducir en comparación con la administración de cualquier fármaco solo, o se pueden evitar o reducir los efectos adversos de los fármacos anteriores administrados conjuntamente.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en el tratamiento práctico, se usan diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Como ejemplos de las formas de dosificación, se muestran polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, soluciones, pomadas, supositorios, cataplasmas y similares, administrados por vía oral o por vía parenteral.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante la mezcla adecuada o por dilución y disolución con un aditivo farmacéutico apropiado tal como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, isotónicos, antisépticos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizantes, agentes coadyuvantes de la disolución y similares, y la formulación de la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. En el caso de los usos en combinación con otro/s fármaco/s, se pueden preparar mediante la formulación de cada principio activo conjunta o individualmente de una manera similar a la definida anteriormente.

Por ejemplo, se pueden formular polvos, si se desea, mezclando bien un compuesto de la presente invención con excipientes apropiados, lubricantes y similares.

Por ejemplo, se pueden formular comprimidos, si se desea, mezclando un compuesto de la presente invención con excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes y similares apropiados, y comprimiendo la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. Además, si se desea, los comprimidos se pueden revestir adecuadamente para proporcionar comprimidos revestidos con película, comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos con recubrimiento entérico, y similares.

Por ejemplo, se pueden formular cápsulas, si se desea, mezclando bien un compuesto de la presente invención con excipientes apropiados, lubricantes y similares, o formular gránulos o polvos finos de acuerdo con métodos convencionales, y luego usando las composiciones para rellenar cápsulas apropiadas.

Cuando se emplean las composiciones farmacéuticas de la presente invención en el tratamiento práctico, la dosis de un compuesto representado por la fórmula general anterior como principio activo se decide apropiadamente dependiendo del peso corporal, de la edad, del sexo y del grado de las enfermedades o del tratamiento de cada paciente, estando aproximadamente dentro del intervalo de 0,5 a 500 mg al día por adulto humano en el caso de la administración oral y aproximadamente en el intervalo de 0,05 a 100 mg al día por adulto humano en el caso de la administración parenteral, y la dosis diaria se puede dividir en una a varias dosis al día y administrarse. Además, en el caso de los usos en combinación con el/los otro/s fármaco/s anterior/es, se puede disminuir la dosis del compuesto de la presente invención dependiendo de la dosis del/de los otro/s fármaco/s.

Efecto de la invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención ejercen un excelente efecto de mejora en la frecuencia de la contracción involuntaria y el intervalo entre micciones como indicadores de la urgencia y la frecuencia urinaria en la VHA asociada a un trastorno neurogénico tal como la lesión de la médula espinal o similares. La presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica útil para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a un trastorno neurogénico.

Breve descripción de las figuras

[Figura 1]

La Figura 1 muestra los efectos en el intervalo entre micciones en un modelo de ratas con VHA asociada a una lesión de la médula espinal. El "□" muestra los datos antes de la administración del fármaco y el "■" muestra los datos sobre el compuesto 1. El eje vertical indica el porcentaje del intervalo entre micciones frente al valor previo a la administración del fármaco.

[Figura 2]

La Figura 2 muestra los efectos del compuesto sobre la frecuencia de la contracción involuntaria en un modelo de ratas con VHA asociada a una lesión de la médula espinal. El "□" muestra los datos antes de la administración del fármaco y el "■" muestra los datos sobre el compuesto 1. El eje vertical indica el porcentaje de la frecuencia de la contracción involuntaria frente al valor previo a la administración del fármaco.

Mejor modo para poner en práctica la invención

La presente invención se ilustra además más detalladamente por medio del siguiente Ejemplo.

5 Ejemplo 1

Eficacia en el estudio urodinámico de un modelo de ratas con VHA asociada a una lesión de la médula espinal

En ratas hembras anestesiadas con éter, se realizó una transección de la médula espinal al nivel de Th10. Aproximadamente 1 mes después de la transección de la médula espinal, se anestesió cada rata con pentobarbital y se implantó un catéter lleno de solución salina en la vejiga urinaria, se ligó, se aseguró en la parte posterior del cuello y se cerró. Siete días después de la implantación del catéter de vejiga, se implantó otro catéter lleno de solución salina que contenía heparina en la vena carótida, y se ligó, se aseguró en la parte posterior del cuello y se cerró. Al día siguiente, se realizó una cistometría en las ratas conscientes con libertad de movimiento. Se infundió solución salina en la vejiga urinaria a una velocidad de 12 ml/h. Se inyectó un fármaco a través del catéter de la vena carótida que estaba asegurado en la parte posterior del cuello. Como resultado de ello, en este modelo de ratas hembra con lesión en la médula espinal, se observaron contracciones involuntarias en la fase de llenado. La inyección intravenosa de compuesto 1 (0,1 mg/kg) prolongó el intervalo entre micciones en aproximadamente un 20 % (Figura 1) y disminuyó la frecuencia de la contracción involuntaria en la fase de llenado de un 20 % (Figura 2) en el mismo modelo.

Como se ha mencionado anteriormente, se demostró que el compuesto de la presente invención ejerce un excelente efecto de mejora de la frecuencia de la contracción involuntaria y el intervalo entre micciones como parámetros de la urgencia y la frecuencia, respectivamente, en el modelo de VHA con lesión de la médula espinal, siendo sumamente útil para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a trastornos neurogénicos.

Aplicabilidad industrial

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención ejercen excelentes efectos de mejora sobre la urgencia y la frecuencia urinaria, y son sumamente útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de la VHA asociada a trastornos neurogénicos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la urgencia o la frecuencia urinaria en la vejiga hiperactiva asociada a trastornos neurogénicos que comprende como principio activo (-)-1-(3-hidroxipropil)-5-((2*R*)-2-[[2-({2-[(2,2,2-trifluoroetil)-oxi]fenil}oxi)etil]amino}propil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
5
2. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 1, donde el trastorno neurogénico es infarto cerebral, enfermedad de Parkinson, afección de la médula espinal, trastorno neurogénico periférico o esclerosis múltiple.
10
3. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, que se usa en combinación con uno o más agentes adicionales usados para la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno neurogénico.
- 15 4. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 3, donde el otro agente usado para la vejiga hiperactiva asociada a un trastorno neurogénico es un agente seleccionado de entre un fármaco anticolinérgico, un ansiolítico, un fármaco colinérgico, un inhibidor de la colinesterasa, un fármaco antiespasmódico, un fármaco antiinflamatorio y un fármaco antimicrobiano.

Figura 1

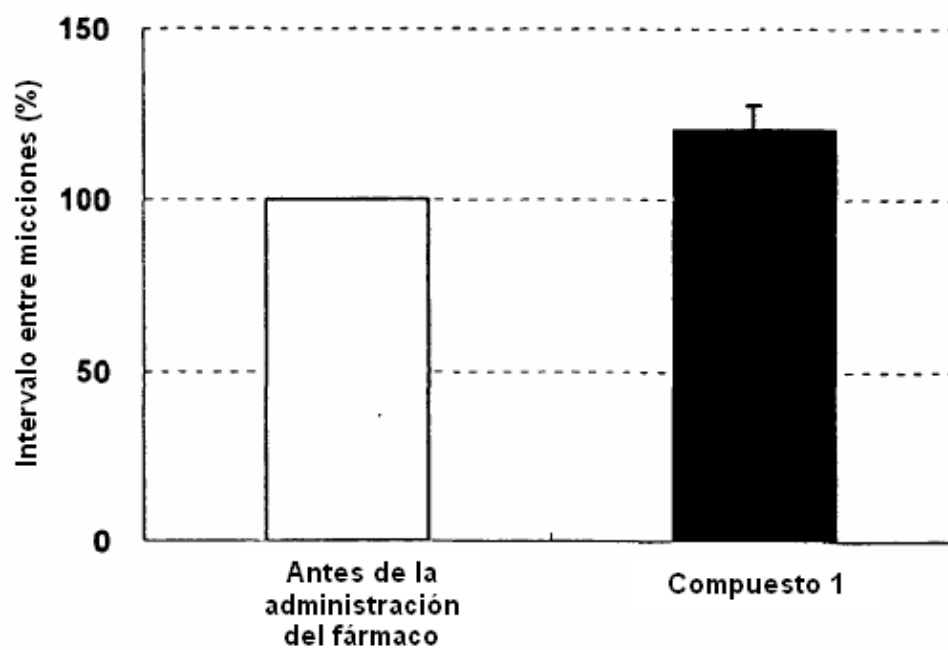


Figura 2

