

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2005 E 05712839 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1708722**

54 Título: **Nueva terapia intersticial para un alivio inmediato de los síntomas y terapia crónica en la cistitis intersticial**

30 Prioridad:

28.01.2004 US 540186 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2014

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

PARSONS, C. LOWELL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 493 626 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

Nueva terapia intersticial para un alivio inmediato de los síntomas y terapia crónica en la cistitis intersticial

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un trastorno del tracto urinario inferior y, en particular, a reducir los síntomas (incluyendo el tratamiento) de la cistitis intersticial *in vivo*. La presente invención se refiere a formulaciones terapéuticas y a su uso para reducir la cistitis intersticial en pacientes.

10

Antecedentes de la invención

La cistitis intersticial (CI) es un trastorno progresivo crónico del tracto urinario inferior que produce urgencia y frecuencia urinaria y /o dolor pélvico. Durante muchos años, los urólogos han considerado a la CI como una enfermedad rara para la cual no tenían un tratamiento ampliamente eficaz. De hecho, la afección es bastante frecuente, En 1999, se estimó un prevalencia en EE.UU. de 750.000 casos (Curhan, et al. J Urol 161(2): 549 - 552 (1999)). No obstante, se ha estimado una prevalencia verdadera de la CI de al menos 1 – 2 millones de pacientes que sufren dolor pélvico crónico grave.

15

20

Los tratamientos con dimetilsulfóxido (DMSO), aprobados para la CI en 1977 basados en los datos de ensayos incontrolados, pueden ser útiles con instilaciones intravesicales semanales durante de 6 a 8 semanas, después cada dos semanas durante de 3 a 12 meses para mantenimiento. No obstante, la terapia con DMSO beneficia a aproximadamente el 50 % de los pacientes con CI tratados y el tratamiento requiere un tiempo prolongado para reducir los síntomas. Adicionalmente, esta terapia produce dolor no aliviado por los anestésicos locales por sí solos debido a su falta de absorción en la pared vesical. Se administran narcóticos para el alivio inmediato de los síntomas, aunque únicamente son mínimamente eficaces. Algunos pacientes se benefician de un curso de uno a uno de 8 a 12 semanas de modificación del comportamiento. También se aconseja a los pacientes que eviten las comidas ricas en potasio, en particular las frutas cítricas, los tomates, el chocolate y el café.

25

30

Parsons et al. /Expert. Opin. Pharmacother- (2004) 5(2): 287 - 283) divulgan una solución que comprende 40: 000 UI de heparina en 10 cc de 1 % de xilocaína y 3 ml de bicarbonato sódico para tratar la cistitis intersticial.

Por tanto, se necesitan tratamientos que beneficien a una porción mayor de la población de pacientes, proporcionen un alivio inmediato de los síntomas sin causar dolor adicional, sin requerir alteraciones extensas de la dieta y, además, proporcionen una inversión del proceso de la enfermedad en el tiempo. La presente invención cumple este reto al proporcionar composiciones, métodos de detección y nuevos métodos de tratamiento de la CI con los beneficios descritos en el presente documento.

35

Sumario de la invención

40

La presente invención se refiere a un trastorno del tracto urinario inferior y, en particular, a reducir los síntomas (incluyendo el tratamiento) de la cistitis intersticial *in vivo*. La presente invención se refiere a formulaciones terapéuticas y a su uso para reducir la cistitis intersticial en pacientes.

45

La presente invención proporciona formulaciones de tratamiento para reducir una o más de los siguientes: frecuencia urinaria, urgencia y/o dolor pélvico. En una realización, la presente invención contempla el tratamiento de pacientes con cistitis intersticial (CI). Aunque no se pretende que la presente invención esté limitada a ninguna forma concreta de CI, se cree que la mayoría de los pacientes con CI se beneficiará de la presente invención. En realizaciones adicionales, la presente invención contempla el tratamiento de pacientes con uno cualquiera o más de los siguientes: frecuencia urinaria, urgencia urinaria y/o dolor pélvico.

50

La presente invención contempla una composición que comprende: a) heparina, b) anestésico local, c) un compuesto tampón y d) una solución salina tamponada con fosfato como un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición está en solución. En una realización, la composición está en solución, en la que dicha solución tiene un pH de al menos 7. En una realización, la composición está en solución, en la que dicha solución tiene un pH de al menos 8. En una realización, la composición está en solución, en la que dicha solución tiene un pH de 7 a 12. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el pH de dicha solución es de 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0 (o cualquier valor de pH entre 7 y 12). Se elige el pH de la composición cercano a la pKa del anestésico local.

55

60

En una realización, dicha composición comprende una heparina. De hecho, se contemplan varias heparinas, incluyendo, entre otras, heparina sódica. Se ha divulgado que una composición comprende al menos 100 unidades de heparina por unidad de dosis. También se divulga que una composición comprende al menos 10.000 unidades de heparina por unidad de dosis. También se divulga que una composición comprende de 10.000 a 40.000 unidades de heparina por unidad de dosis. En algunas realizaciones, dicha composición comprende 40.000 unidades de heparina por unidad de dosis. La presente invención no está limitada por ninguna heparina concreta. Un experto en la técnica

65

puede elegir las cantidades de otros heparinoides de acuerdo con su actividad.

La presente invención no está limitada a ningún anestésico local o formulación concreta. En algunas realizaciones, el anestésico local comprende lidocaína. Normalmente, el anestésico local se selecciona del grupo que consiste en benzocaína, lidocaína, tetracaína, bupivacaína, cocaína, etidocaína, flecainida, mepivacaína, prilocaina, procaína, cloroprocaína, oxiprocaína, proparacaína, ropivacaína, diclonina, dibucaína, propoxicaína, cloroxilenol, cincocaína, dexivacaína, diamocaína, hexilcaína, levobupivacaína, propoxicaína, pirrocaína, risocaína, rodocaína y derivados y bioisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, el anestésico local se selecciona del grupo que consiste en lidocaína, bupivacaína, benzocaína, tetracaína, etidocaína, flecainida, prilocaina y dibucaína. Más preferentemente, el anestésico local es lidocaína.

En una realización, dicho compuesto también comprende bicarbonato sódico. La presente invención no está limitada a ningún compuesto tampón concreto. Normalmente, el tampón se selecciona del grupo que consiste en tampón bicarbonato, tampón THAM o tris(tris(hidroximetil)aminometano), tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), tampón HEPES (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico), tampón ACES (2-[(2-amino-2-oxoetil)amino]etanosulfónico), tampón ADA (ácido N-(2-acetamido)2-iminodiacético), tampón AMPSO (ácido 3-[(1,1-dimetil-2-hidroxietil)amino]-2-propanosulfónico), tampón BES (N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), tampón Bicine (N,N-bis(2-hidroxietil)glicina), tampón Bis-Tris (bis-(2-hidroxietil)imino-tris(hidroximetil)metano), tampón APS (3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico), tampón CAPSO (ácido 3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico), tampón CHES (ácido 2-(N-ciclohexilamino)etanosulfónico), tampón DIPSO (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)amino]-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón HEPPS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin)-N-(3-propanosulfónico), tampón HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N-(2-hidroxi-propanosulfónico), tampón, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), tampón trietanolamina, tampón imidazol, tampón glicina, tampón etanolamina, tampón fosfato, tampón MOPSO ácido (3-(N-morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón PIPES (piperazin-N,N-bis(ácido 2-etanosulfónico), tampón POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxi-propanosulfónico), tampón TAPS (ácido tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico), tampón TAPSO (ácido 3-[N-tris(hidroximetil)metilamino]-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón TES (ácido N-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico), tampón tricina (N-tris(hidroximetil)metilglicina), tampón 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y tampón 2-amino-2-metil-1-propanol. Preferentemente, el tampón es tampón bicarbonato sódico, tampón Tris, tampón fosfato, tampón MOPS o tampón HEPES.

En una realización, la presente invención contempla el uso de la composición de la invención para reducir uno o más de los siguientes frecuencia urinaria, urgencia y/o dolor pélvico. En algunas realizaciones, uno o más de frecuencia urinaria, urgencia y/o dolor pélvico se refiere a cistitis intersticial (CI). En algunas realizaciones, la presente invención contempla el uso de la composición de la invención para reducir la cistitis intersticial en pacientes. En algunas realizaciones, el uso de la composición de la invención para reducir los síntomas de cistitis intersticial comprende administrar a un sujeto una cualquiera de las composiciones anteriores. En algunas realizaciones, dicho sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, dicha administración comprende administración intravesical. En algunas realizaciones, dicha administración comprende uno o más de administración oral e intravesical.

40

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un ejemplo de realización de una ESCALA DE SÍNTOMAS DEL PACIENTE de DOLOR PÉLVICO y URGENCIA/FRECUENCIA (PUF).

45

La Figura 2 muestra un ejemplo de realización de instrucciones para realizar la prueba de sensibilidad al potasio (PST).

50

La Figura 3 (Tabla 1) muestra un ejemplo de realización de cómo se presenta la CI en mujeres y varones.

La Figura 4 (Tabla 2) muestra un ejemplo de realización de factores que pueden afectar a la gravedad de los síntomas del paciente con CI en un día dado.

55

La Figura 5 (Tabla 3) muestra un ejemplo de realización de la puntuación PUF como predictor del resultado PST.

La Figura 6 (Tabla 4) muestra un ejemplo de realización de un régimen de tratamiento de tres partes para la CI (no reivindicado).

60

La Figura 7 (Tabla 5) muestra un ejemplo de realización de Objetivos educativos de CME.

La Figura 8 (Tabla 6) muestra un ejemplo de realización de Objetivos para el Clínico.

La Figura 9 muestra la Clasificación Global del Paciente de la Mejora de los Síntomas usados para evaluar la respuesta al tratamiento.

65

La Figura 10 muestra la duración del alivio del dolor y la urgencia en 28 pacientes con CI que recibieron una instilación intravesical de la solución terapéutica que contiene 160 mg de lidocaína.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a un trastorno del tracto urinario inferior y, en particular, a reducir los síntomas (incluyendo el tratamiento) de la cistitis intersticial *in vivo*. En una realización, la presente invención se refiere a composiciones y formulaciones terapéuticas y a su uso para reducir la cistitis intersticial en pacientes.

10 En el pasado, la CI se consideraba una enfermedad rara cuyos síntomas y progresión eran difíciles o imposibles de controlar. Ahora se cree que la CI es un trastorno relativamente frecuente tanto en mujeres como en varones y, en la mayoría de los casos, se puede tratar con éxito. En la presente invención, se describen métodos de detección y un nuevo tratamiento para la CI que usa diferentes combinaciones de agentes orales e intravesicales.

15 Definiciones

Para facilitar la comprensión de la invención, a continuación se definen una serie de términos.

20 Como se usa en el presente documento, incluyendo la memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas “uno”, “una” y “el/la” incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término “o”, cuando se usa en la expresión “A o B” y en el que A y B hacen referencia a una composición, enfermedad, producto etc., significa uno o el otro o ambos.

25 Las expresiones “elegidos de A, B y C” y “elegidos de uno o más e A, B y C” son expresiones equivalentes que significan seleccionar uno cualquiera de A, B y C, o cualquier combinación de A, B y C.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión “que comprende” cuando se coloca antes de la cita de etapas en un método significa que el método abarca una o más etapas que son adicionales a las citadas expresamente y que las una o más etapas adicionales se pueden realizar antes, entre y/o después de las etapas citadas. Por ejemplo, un método que comprende las etapas a, b y c abarca un método de las etapas a, b, x y c, un método de las etapas a, b, c y c, así como un método de las etapas x, a, b y c. Adicionalmente, el término “que comprende” cuando se coloca antes de la cita de las etapas en un método no requiere (aunque puede) una realización secuencial de las etapas indicadas, a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, un método que comprende 35 las etapas a, b y c abarca, por ejemplo, un método de realizar las etapas en el orden de etapas a, c y b, el orden de las etapas c, b y a, y el orden de las etapas c, a y b. A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de la reacción etc., como se usan en el presente documento, se entiende que están modificadas en todos los casos por el término “aproximadamente”. De acuerdo con esto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos en el 40 presente documento son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y sin limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos indicados y aplicando las técnicas de redondeo habituales. No obstante, los intervalos numéricos y los parámetros que describen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores 45 numéricos indicados en los ejemplos específicos se indican lo más precisamente posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente desviaciones estándar que necesariamente son el resultado de los errores hallados en las mediciones de ensayo del valor numérico.

50 Como se usa en el presente documento, “reducir” y “reducir los síntomas de”, “reducir la cistitis intersticial” y “reducir los síntomas de cistitis intersticial” hace referencia a disminuir, reducir y aliviar los síntomas de una cualquiera o más de urgencia urinaria y frecuencia y/o dolor pélvico. En una realización, la reducción de la cistitis intersticial puede determinarla el paciente. En una realización, la reducción de la cistitis intersticial puede determinarse mediante la evaluación del médico. En una realización, la reducción de la cistitis intersticial se puede determinar a partir de la comparación de la puntuación en la escala de PUF con una puntuación previa en la escala PUF. En algunas 55 realizaciones, reducir la cistitis intersticial es reducir los síntomas en pacientes cuyos síntomas indican cistitis intersticial y son similares a ellos.

60 Como se usa en el presente documento, “líquido” se refiere a un estado de la materia en el que la sustancia tiene un volumen definido y toma la forma del recipiente (p. ej., solución).

Como se usa en el presente documento, “solución” se refiere a una mezcla cuyas partículas se pueden distribuir de forma uniforme de un modo tal que las concentraciones relativas de los compuestos son las mismas en toda ella (p. ej. líquido, sol y similares).

65 Como se usa en el presente documento, “solución acuosa” y “solución en agua” se refiere a una solución en la que el disolvente es agua.

Como se usa en el presente documento, "solución terapéutica", "solución de tratamiento" y "solución para reducir la cistitis intersticial" se refiere a cualquier solución que comprende compuestos terapéuticos conocidos y potenciales.

5 Como se usa en el presente documento, "pH" hace referencia a una medida de la concentración de iones hidrógeno eficaz en una solución (p. ej., relacionada aproximadamente con la molaridad de H^+ mediante el $pH = -\log [H^+]$).

Como se usa en el presente documento, "sólido" y "estado sólido" se refiere a un estado de la materia en el que la sustancia tiene una forma y un volumen definidos (p. ej., polvo, cristales, perlas, alómero, sustancias encapsuladas, sustancias amorfas y similares).

10 Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" se refiere a cualquier entidad química, sustancia farmacéutica, fármaco y similares que pueden usarse o no usarse para tratar o prevenir una enfermedad, patología, afección o trastorno de la función corporal.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto terapéutico" comprende compuestos terapéuticos tanto conocidos como potenciales.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto terapéutico conocido" se refiere a un compuesto terapéutico que se ha demostrado (p. ej., mediante ensayos con animales o experiencia previa con administración a seres humanos) que es eficaz en dicho tratamiento o prevención.

Como se usa en el presente documento, el término "terapéutico" cuando hace referencia a un compuesto se refiere a un compuesto que puede reducir, retrasar o eliminar uno o más efectos patológicos indeseados en un sujeto.

25 Como se usa en el presente documento, "cistitis intersticial" y "CI" se refiere a un trastorno progresivo del tracto urinario inferior que produce los síntomas de frecuencia urinaria, urgencia y/o dolor pélvico en una amplia variedad de patrones de presentación. Un ejemplo de una revisión reciente es Parsons, Clin Obstet Gynecol, 45(1): 242 - 249 (2002).

30 Como se usa en el presente documento, "frecuencia urinaria" se refiere al número de veces de micción al día.

Como se usa en el presente documento, "urgencia urinaria" se refiere a una incapacidad para retrasar la micción.

35 Como se usa en el presente documento, "dolor pélvico" se refiere al dolor en la región pélvica de origen genital y no genital y de etiología orgánica o psicogénica.

Como se usa en el presente documento, "orinar", "micción", "que orina", "evacuación" y "evacuar" hace referencia a la liberación de orina desde la vejiga urinaria al exterior del cuerpo.

40 Como se usa en el presente documento, "orina" se refiere a un producto residual líquido filtrado de la sangre por los riñones, almacenado en la vejiga urinaria y expulsado del cuerpo a través de la uretra mediante el acto de orinar.

Como se usa en el presente documento, "oral" y "mediante administración oral" hace referencia a la introducción de una composición farmacéutica en un sujeto a través de la cavidad oral (p. ej., en forma de líquido acuoso).

45 Como se usa en el presente documento, "agente oral" hace referencia a un compuesto que se puede administrar a través de la cavidad oral (p. ej. en forma de sólido o líquido acuoso).

50 Como se usa en el presente documento, "instilar", "instilado", "instilación" se refiere a uno o más de los siguientes: echar, verter gota a gota, impartir gradualmente, infundir lentamente, hacer que se incluya (p. ej., infundir lentamente una solución intravesical");

55 Como se usa en el presente documento, "intravesical" hace referencia a dentro de la vejiga urinaria. Como tal, la "instilación intravesical", "terapia intravesical", "instilar" e "instilación" hace referencia a soluciones que se administran directamente en la vejiga urinaria. En algunas realizaciones, la instilación se realiza mediante cateterización. Adicionalmente, "solución intravesical", "agente intravesical", "terapéutica intravesical" y "compuesto intravesical" hace referencia al tratamiento que se puede administrar en la vejiga urinaria. Por ejemplo, en una realización, un agente intravesical es heparina intravesical. En una realización, terapia intravesical es una combinación de un agente oral e intravesical. No se pretende que la presente invención se limite a una combinación de un agente oral y uno intravesical. Por ejemplo, en una realización, la terapia intravesical es un agente intravesical. En otra realización, la terapia intravesical es una combinación de agentes intravesicales.

60 Como se usa en el presente documento, "extravesical" hace referencia a fuera de la vejiga urinaria.

65 Como se usa en el presente documento, "exploración citoscópica" y "citoscopia" hacen referencia a una exploración que usa un citoscopio.

Como se usa en el presente documento, "citoscopio" hace referencia a un instrumento endoscópico para visualizar el tracto urinario inferior, que incluye la vejiga urinaria y la uretra.

5 Como se usa en el presente documento, "uretra" hace referencia a un tubo que drena la orina hacia fuera. Como se usa en el presente documento, "vejiga urinaria" hace referencia a un órgano muscular hueco que almacena la orina hasta que se excreta del cuerpo.

10 Como se usa el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" hacen referencia a cualquier animal, tal como un mamífero como un perro, gato, ave, ganado y un ser humano (p. ej., un ser humano como una enfermedad). En una realización, un paciente tiene uno o más de urgencia urinaria, frecuencia urinaria, dolor pélvico, infecciones recurrentes del tracto urinario, dispareunia, vejiga hiperactiva, sequedad etc.).

15 Como se usa el presente documento, "infecciones del tracto urinario" hace referencia a una afección que incluye una uretra inflamada y micción dolorosa. En algunas realizaciones, una infección del tracto urinario la produce una bacteria. En algunas realizaciones, una infección del tracto urinario no está causada por una bacteria.

Como se usa el presente documento, "infecciones recurrentes del tracto urinario" hace referencia a episodios frecuentes de infecciones del tracto urinario.

20 Como se usa el presente documento, "dispareunia" hace referencia a dolor durante las relaciones sexuales.

Como se usa el presente documento, "vejiga hiperactiva" hace referencia a una contracción involuntaria súbita de la pared muscular de la vejiga urinaria que produce urgencia, una necesidad inmediata e imparable de orinar y una forma de incontinencia urinaria.

25 Como se usa el presente documento, "incontinencia urinaria" hace referencia a la pérdida accidental de orina y a la incapacidad para controlar la orina o evita su pérdida.

30 Como se usa el presente documento, "continencia urinaria" hace referencia a una capacidad general para controlar la micción.

Como se usa en el presente documento, "catéter" hace referencia a un tubo que se introduce en el cuerpo para drenar fluidos o inyectarlos en las cavidades del cuerpo. Puede ser elástico, una red elástica, de caucho, de vidrio, de metal o de plástico.

35 Como se usa en el presente documento, "cateterización" se refiere a la inserción de un tubo fino en la uretra o en la pared abdominal anterior en la vejiga urinaria, reservorio urinario o conducto urinario para permitir el drenaje de la orina.

40 Como se usa en el presente documento, "cateterizado" hace referencia a la obtención de una muestra mediante cateterización. Los términos "muestra" y "especimen" se usan en su sentido más amplio y abarcan muestras o especímenes obtenidos de cualquier fuente.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "muestras biológicas" se usa para hacer referencia a muestras biológicas obtenidas de animales (incluidos seres humanos) y abarca células, fluidos, sólidos, tejidos y gases. Las muestras biológicas incluyen tejidos (p. ej., material de biopsia), orina, células, mucosa, sangre y productos sanguíneos, tales como plasma, suero y similares. No obstante, estos ejemplos no se tienen que considerar como limitantes de los tipos de muestra que encuentran utilidad en la presente invención.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "citología de orina" se refiere a un análisis de una muestra de orina que se procesa en el laboratorio y la analiza con el microscopio un patólogo que busca la presencia de células anormales.

55 Como se usa en el presente documento, "disfunción urinaria" y "disfunción del tracto urinario" hace referencia a micción, patrones o hábitos anormales de la vejiga urinaria, incluyendo mojar, gotear y otros problemas para controlar la micción.

60 Como se usa en el presente documento, "heparinoide" hace referencia a cualquier molécula que comprende "glicosaminoglicano", que hace referencia a una molécula que comprende una red de cadenas de azúcar largas y ramificadas (p. ej., condroitín sulfato, heparán sulfato, ácido hialurónico, queratín sulfato, dermatán sulfato, hialuronano y similares) y, óptimamente, comprende además moléculas más pequeñas que contienen nitrógeno (p. ej., moléculas de bajo peso molecular). No se pretende limitar la presente invención a cualquier glicosaminoglicano (GAG) o fuente de GAG. Las moléculas de GAG incluyen, entre otros, GAG de bajo peso molecular (BPM), GAG de origen natural, GAG preparados mediante biotecnología, GAG modificados químicamente, GAG sintéticos y similares. Como se usa en el presente documento, "heparina" hace referencia a un grupo heterogéneo de glicosaminoglicanos aniónicos de cadena lineal, como se ha descrito anteriormente, que tienen propiedades

65

anticoagulantes con un peso molecular que varía desde 40.000 Da. La heparina se mide mediante su actividad de anticoagulación específica en unidades.

5 Como se usa en el presente documento, “anestesia” se refiere a una pérdida de sensibilidad o incapacidad para sentir dolor.

Como se usa en el presente documento, “anestesia local” se refiere a un método de prevención del dolor en un área pequeña del cuerpo.

10 “Heparinas de bajo peso molecular” hacen referencia a una especie de bajo peso molecular (BPM) que varía de 2.000 a 8.000 dalton (p. ej., pentosán polisulfato sódico que varía de 4.000 a 6.000 dalton).

15 Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables”, “una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” o complejo farmacéuticamente aceptable para los fines de esta solicitud son equivalentes y hacen referencia a derivados preparados a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases y ácidos inorgánicos y bases y ácidos orgánicos.

20 Como usa en el presente documento, “disfunción del epitelio urinario inferior” hace referencia a trastornos con pruebas de sensibilidad al potasio positivas (p. ej., CI, prostatitis y similares).

Como se usa en el presente documento, “disfunción urinaria” hace referencia a micción, patrones o hábitos anormales de la vejiga urinaria, incluyendo mojar, gotear y otros problemas para controlar la micción.

25 Como se usa en el presente documento, “anticoagulante” hace referencia a retrasar o prevenir la coagulación de la sangre. No se pretende limitar los tipos de azúcares presentes en una heparina de la presente invención. Cinco ejemplos de azúcares que están en la heparina son: (1) 2-sulfato de ácido α -L-idurónico, (2) 6-sulfato de 2-desoxi-2-sulfamino-a-D-glucosa, (3) ácido β -D-glucurónico, (4) 2-acetamido-2-desoxi-a-D-glucosa y (5) ácido α -L-idurónico. La heparina se mide mediante su actividad de anticoagulación específica en unidades.

30 Como se usa en el presente documento, “tampón” hace referencia a una sustancia química que neutraliza los ácidos o las bases, de modo que estabiliza el pH (por ejemplo, bicarbonato sódico).

35 Como se usa en el presente documento, “bicarbonato sódico” hace referencia a un compuesto con la fórmula NaHCO.

40 Como se usa en el presente documento, “base” y “solución básica” hace referencia a una solución cuya adición a una segunda solución ayuda a proporcionar un pH específico para la solución combinada (por ejemplo, la adición de una solución de bicarbonato sódico proporciona un pH de al menos 8,0, como se describe en el presente documento).

45 Como se usa en el presente documento, “solución salina normal” hace referencia a soluciones que comprenden concentraciones variables de cloruro sódico (NaCl) en agua que son compatibles con fluidos en el cuerpo (p. ej. soluciones que comprenden 0,9 % de NaCl que son compatibles con la salinidad hallada en la mayoría de las células de mamífero y en sangre humana). El pH de la solución salina varía en función del pH del agua usada en la preparación (p. ej., el pH del agua varía de 5,5 a 8,5).

50 Como se usa en el presente documento, “solución salina normal tamponada” hace referencia a una solución salina que contiene un tampón con el fin de establecer un valor o intervalo de pH específico (p. ej., solución salina normal tamponada con un pH de 7,3 a 7,5 para compatibilidad con la sangre humana normal). Las soluciones salinas pueden comprender además azúcares (p. ej., glucosa, dextrosa y similares).

55 Como usa en el presente documento, el término “unidades” hace referencia a la actividad específica en Unidades Internacionales (UI) y/o en unidades de la farmacopea de Estados Unidos (USP). Por ejemplo, en una realización, la heparina contiene al menos 130 unidades USP por mg.

Como se usa en el presente documento, unidad “USP” hace referencia a la cantidad de heparina que impide la coagulación de 1,0 ml de plasma de oveja citrado durante 1 hora después de la adición de 0,2 ml de 1 % de CaCl₂ a 20 °C en comparación con un patrón de referencia USP (definido como unidades/ml).

60 Como se usa en el presente documento, unidad “UI” hace referencia a la cantidad de heparina que está activa en los ensayos tal como se establece en el Quinto Patrón Internacional para Heparina No Fraccionada (OMS-5) (definido en Unidades Internacionales/ml) (Linhardt, R. J. & Gunay, N. S. (1999) Semin Thromb Hemost 25, 5 - 16.).

65 En las divulgación experimental siguiente se aplican las siguientes abreviaturas: M (molar); mM (milimolar); μ M (micromolar); nM (nanomolar); mol (moles); mmol (milimoles); μ mol (micromoles); nmol (nanomoles); g (gramos); mg (miligramos); μ g (microgramos); pg (picogramos); L (litros); ml (mililitros); μ l (microlitros); cm

(centímetros); mm (milímetros); μm (micrómetros); nm (nanómetro); $^{\circ}\text{C}$ (grados centígrados).

Composiciones de la invención

5 Las composiciones de la invención proporcionan una combinación de una heparina, un agente anestésico, un compuesto tampón, solución salina tamponada con fosfato como un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un agente osmolar, en la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar la CI.

10 De acuerdo con la práctica de la invención, la composición está en solución. Preferentemente, cuando está en solución, la composición tiene un pH de entre 7 y 12.

15 En una realización, la composición que comprende una heparina, un anestésico local, un compuesto tampón y un componente osmolar están en solución y el componente osmolar está presente en una cantidad suficiente de modo que la solución final es isotónica o casi isotónica.

Componente heparinoide de las composiciones de la invención

El heparinoide en la composición de la invención es heparina.

20 Se divulga que un heparinoide comprende una molécula de tipo heparina (p. ej., heparán sulfato). Por ejemplo, una molécula de tipo heparina tal como heparán sulfato es una glicoproteína con una estructura similar a la heparina con la diferencia de que el heparán sulfato ha sufrido menos polimerización que la heparina y, por tanto, tiene más ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina que la heparina. El heparán sulfato contiene menos grupos sulfato, por lo que no es tan eficaz como anticoagulante como la heparina. La heparina y el heparán sulfato se caracterizan ambos por
25 unidades repetidas de disacáridos que contienen un ácido urónico (ácido glucurónico y ácido idurónico) y glucosalina, que están N-sulfatados o N-acetilados. Estos residuos de azúcar pueden además estar sulfatados en O en las posiciones C-6 y C-3 de la glucosalina y en la posición C-2 del ácido urónico. Existen al menos 32 potenciales unidades de disacárido únicas en esta clase de compuestos.

30 En particular, en la CI grave, se puede usar heparina intravesical sola o en combinación con PPS [Parsons, et al. Br J Urol 73: 504 - 507 (1994); Ho, et al. Urology 53: 1133 - 9 (1999)].

35 Se divulga que una heparina es una especie de peso molecular más alto, que varía de 8.000 - 40.000 dalton. Como se usa en el presente documento, "heparinas de bajo peso molecular" hace referencia a una especie de bajo peso molecular (BPM) que varía de 2.000 a 8.000 dalton (p. ej., pentosán polisulfato sódico que varía de 4.000 a 6.000 dalton). Las heparinas de BPM se preparan mediante hidrólisis enzimática o química controlada de la heparina no fraccionada y tienen una estructura química muy similar a la de la heparina no fraccionada a excepción de algunos cambios que se pueden haber introducido debido al tratamiento enzimático o químico. Aunque no se pretende limitar el mecanismo de acción de las composiciones de la invención, el mecanismo de acción de estos fármacos puede
40 ser similar al de la heparina de longitud completa. Las heparinas de BPM normalmente se aíslan de heparina total.

45 En una realización, la heparina es una sal de heparina (p. ej., heparina sódica, pentosán polisulfato sódico, heparán sulfato, como en el Ejemplo 1). Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables", "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" o complejo farmacéuticamente aceptable" para los fines de esta solicitud son equivalentes y hacen referencia a derivados preparados a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases y ácidos inorgánicos y bases y ácidos orgánicos. Dado que el compuesto de la presente invención es ácido, se pueden preparar sales a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Un contraión farmacéuticamente aceptable adecuado para la heparina es un
50 contraión cargado positivamente, tal como sodio, calcio, amonio y amonio sustituido.

55 La cantidad de la heparina en las composiciones de la invención variará en función del sujeto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la salud del sujeto y la respuesta al tratamiento y el juicio del médico encargado del tratamiento. De acuerdo con lo anterior, las dosis de las moléculas se ajustarán según cada sujeto de forma individual.

60 Se divulga que para la terapia crónica, se puede prescribir heparina intravesical a una dosis de 10.000 - 40.000 UI en 10 ml de agua a diario. Para el mantenimiento, esta misma solución de heparina y agua se puede instilar tres veces a la semana, normalmente en un programa de Lunes-Miércoles-Viernes [Parsons, et al. Br. J Urol 73: 504 - 507 (1994)]. Para el alivio inmediato del dolor por la CI y la urgencia, en una realización se puede usar heparina para una solución terapéutica intravesical que se describe a continuación.

65 Se divulga que una heparina contiene al menos 130 unidades USP por mg. Como se usa en el presente documento, unidad "USP" hace referencia a la cantidad de heparina que impide la coagulación de 1,0 ml de plasma de oveja citrado durante 1 hora después de la adición de 0,2 ml de 1 % de CaCl_2 a 20 $^{\circ}\text{C}$ en comparación con un patrón de referencia USP (definido como unidades/ml). Como se usa en el presente documento, unidad "UI" hace referencia a la cantidad de heparina que está activa en los ensayos tal como se establece en el Quinto Patrón Internacional para

Heparina No Fraccionada (OMS-5) (definido en Unidades Internacionales/ml) (Linhardt, R. J. & Gunay, N. S. (1999) Semin Thromb Hemost 25, 5 - 16.).

Por ejemplo, se puede administrar pentosán polisulfato sódico (PPS) a una dosis de 300 mg al día, aunque puede ser necesaria una dosis más alta para obtener un resultado satisfactorio en algunos casos. Por ejemplo, para varones con CI, se puede prescribir PPS a aproximadamente 600 mg al día en dos o tres dosis dividida.

De acuerdo con la práctica de la invención, la cantidad de heparina en la composición es entre aproximadamente 40.000 unidades a aproximadamente un máximo de 100.00 unidades de heparina por unidad de dosis (p. ej., aproximadamente 1.000 USP unidades a aproximadamente 100.000 unidades USP por dosis o 100 unidades USP a aproximadamente 600 unidades USP por unidad de dosis de heparina)).

Se divulga simplemente a modo de ejemplo, cuando el heparinoide es pentosán polisulfato sódico, que la cantidad de heparinoide en la composición puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg de pentosán polisulfato sódico por unidad de dosis (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por unidad de dosis de pentosán polisulfato sódico).

Se divulga simplemente a modo de ejemplo, cuando el heparinoide es heparán sulfato, que la cantidad de heparinoide en la composición puede ser de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10.000 mg de heparán sulfato por unidad de dosis (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosis de heparán sulfato).

Se divulga simplemente a modo de ejemplo, cuando el heparinoide es ácido hialurónico, que la cantidad de heparinoide en la composición puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 600 mg de ácido hialurónico por unidad de dosis (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosis de ácido hialurónico).

Se divulga simplemente a modo de ejemplo, cuando el heparinoide es condroitín sulfato, que la cantidad de heparinoide en la composición puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg de condroitín sulfato por unidad de dosis (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosis de condroitín sulfato).

Se divulga simplemente a modo de ejemplo, cuando el heparinoide es heparina sódica, que la cantidad de heparinoide en la composición puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg de heparina sódica por unidad de dosis.

En una realización, se puede dirigir al paciente a administrar heparina intravesical, 40.000 UI, en 8 ml de lidocaína al 1 % y 3 ml de bicarbonato sódico de una a dos veces al día. En una realización, esta solución se usa sola. En algunas realizaciones, esta solución se usa en combinación con PPS (p. ej., particularmente en los casos de CI grave). En algunas realizaciones, el tratamiento intravesical se puede añadir tras de 9 a 12 meses de tratamiento con PPS oral (p. ej., pacientes con CI moderada). EN algunas realizaciones, el paciente administra heparina intravesical (40.000 unidades) en 8 ml de lidocaína al 1 % y 3 ml de bicarbonato sódico (véase más adelante) una o dos veces al día (p. ej., una terapia de combinación). En algunas realizaciones, la medicación intravesical normalmente se puede disminuir gradualmente muy despacio y suspenderse (p. ej., cuando los pacientes están respondiendo bien).

Componente anestésico de las composiciones de la invención

El anestésico (p. ej, el anestésico local) en las composiciones de la invención incluyen, entre otros, cualquiera de benzocaína, lidocaína, tetracaína, bupivacaína, cocaína, etidocaína, flecainida, mepivacaína, prilocaina, procaína, cloroprocaína, oxiprocaína, proparacaína, ropivacaína, diclonina, dibucaína, propoxicaína, cloroxilenol, cincocaína, dexivacaína, diamocaína, hexilcaína, levobupivacaína, propoxicaína, pirrocaína, risocaína, rodocaína y derivados y bioisoésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una combinación de los mismos. Preferentemente, el anestésico (p. ej., anestésico local) local se selecciona del grupo que consiste en lidocaína, bupivacaína, benzocaína, tetracaína, etidocaína, flecainida, prilocaina y dibucaína, o una combinación de los mismos. En una realización preferida, el anestésico local comprende al menos uno de lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. Lo más preferentemente, el anestésico local es lidocaína. La cantidad del anestésico en las composiciones de la invención variará en función del sujeto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la salud del sujeto y la respuesta al tratamiento y el juicio del médico encargado del tratamiento. De acuerdo con lo anterior, las dosis de las moléculas se ajustarán según cada sujeto de forma individual. Por ejemplo, la cantidad de agente anestésico en las composiciones puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg por unidad de dosis. Por ejemplo, la cantidad de lidocaína puede ser de 10 ml de lidocaína al 1 % por unidad de dosis o 16 ml de lidocaína al 2 % por unidad de dosis.

Compuestos tampón de las composiciones de la invención

Los compuestos tampón en las composiciones de la invención incluyen, entre otros, tampón bicarbonato, tampón THAM o tris(tris(hidroxiometil)aminometano), tampón MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), tampón HEPES (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico), tampón ACES (2-[(2-amino-2-oxoetil)amino]etanosulfónico), tampón ADA (ácido N-(2-acetamido)2-iminodiacético), tampón AMPSO (ácido 3-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)amino]-2-propanosulfónico), tampón BES (N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfónico, tampón Bicine (N,N-bis(2-hidroxi-etil)glicina), tampón Bis-Tris (bis-(2-hidroxi-etil)imino-tris(hidroxi-etil)metano, tampón APS (3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico), tampón CAPSO (ácido 3-(ciclohexilamino)-2-hidroxi-1-propanosulfónico), tampón CHES (ácido 2-(N-ciclohexilamino)etanosulfónico), tampón DIPSO (ácido N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino]-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón HEPPS (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin)-N-(3-propanosulfónico), tampón HEPPSO (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N-(2-hidroxi-propanosulfónico), tampón, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), tampón trietanolamina, tampón imidazol, tampón glicina, tampón etanolamina, tampón fosfato, tampón MOPSO ácido (3-(N-morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón PIPES (piperazin-N,N-bis(ácido 2-etanosulfónico), tampón POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxi-propanosulfónico), tampón TAPS (ácido tris(hidroxi-etil)metil-3-aminopropanosulfónico), tampón TAPSO (ácido 3-[N-tris(hidroxi-etil)metilamino]-2-hidroxi-propanosulfónico), tampón TES (ácido N-tris(hidroxi-etil)metil-2-aminoetanosulfónico), tampón tricina (N-tris(hidroxi-etil)metilglicina), tampón 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y tampón 2-amino-2-metil-1-propanol. En una realización preferida, el tampón es un tampón de bicarbonato sódico, tampón Tris, tampón fosfato, tampón MOPS y tampón HEPES, o una combinación de los mismos. En una realización preferida, el compuesto tampón comprende al menos uno de bicarbonato sódico y THAM (trometamina o Tris hidroxi-etilpropilo). Más preferentemente, el compuesto tampón es bicarbonato sódico. La cantidad del compuesto tampón en las composiciones de la invención variará en función del sujeto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la salud del sujeto y la respuesta al tratamiento y el juicio del médico encargado del tratamiento. De acuerdo con lo anterior, las dosis de las moléculas se ajustarán según cada sujeto de forma individual. Por ejemplo, la cantidad del o los compuestos tampón en las composiciones de la invención es la cantidad suficiente para elevar el pH de la composición a por encima de aproximadamente un pH 7; preferentemente, por encima de aproximadamente un pH 8; o en un intervalo entre aproximadamente un pH 7 – 12. Por ejemplo, la cantidad de bicarbonato sódico puede ser de aproximadamente 3 ml de bicarbonato sódico al 8,4 % (peso/v) por unidad de dosis.

Componente osmolar de las composiciones de la invención

La composición terapéutica también puede contener un componente osmolar que proporciona una solución isotónica o casi isotónica compatible con las células humanas y la sangre. Normalmente, el componente osmolar es una sal, tal como cloruro sódico, o un azúcar o una combinación de dos o más de estos componentes. El azúcar puede ser un monosacárido, tal como dextrosa, un disacárido, tal como sacarosa o lactosa, un polisacárido, tal como dextrano 40, dextrano 60, o almidón, o un alcohol de azúcar tal como manitol. Debe ser obvio para los expertos en la técnica que todos los componentes de la composición contribuyen a la osmolaridad de la solución, pero para alcanzar una solución isotónica o casi isotónica, las contribuciones de estos componentes deberán tenerse en cuenta para garantizar que se añade el componente osmolar adecuado y no se añade en exceso, lo que daría lugar a una solución hipertónica.

Debido a la naturaleza inflamada y permeable del urotelio, una solución preferida sería isotónica o casi isotónica. Se sabe que las soluciones hipotónicas producen lisis celular, en particular de los glóbulos rojos, pero también pueden dañar a otras células, lo que conduce a un mayor daño celular en la vejiga urinaria y a las capas subyacentes accesibles. Las soluciones hipertónicas pueden dar lugar a disminución del tamaño celular, lo que puede agrandar los poro o debilitar las uniones celulares, lo que proporciona a los solutos urinarios más acceso a las capas celulares subyacentes, lo que conduce a más daños, dolor e inflamación. La adición de un componente osmolar a la composición para formar una solución isotónica o casi isotónica garantiza que no se produzca ninguna de estas dos posibilidades. Normalmente, el componente osmolar es cloruro sódico al 0,9 % o algo menor, ya que los demás componentes en la solución también contribuyen a la osmolaridad de la solución y, por tanto, deben tenerse en cuenta. Normalmente, el componente osmolar es una sal, tal como cloruro sódico, o un azúcar o una combinación de dos o más de estos componentes. El azúcar puede ser un monosacárido, tal como dextrosa, un disacárido, tal como sacarosa o lactosa, un polisacárido, tal como dextrano 40, dextrano 60, o almidón, o un alcohol de azúcar tal como manitol. Debe ser obvio para los expertos en la técnica que todos los componentes de la composición contribuyen a la osmolaridad de la solución, pero para alcanzar una solución isotónica o casi isotónica, las contribuciones de estos componentes deberán tenerse en cuenta para garantizar que se añade el componente osmolar adecuado y no se añade en exceso, lo que daría lugar a una solución hipertónica.

El componente osmolar de las composiciones de la invención incluye, entre otros, cloruro sódico, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60, almidón y manitol, o una combinación de los mismos.

La cantidad del componente osmolar en las composiciones de la invención variará en función del sujeto, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la salud del sujeto y la respuesta al tratamiento y el juicio del médico encargado del tratamiento. De acuerdo con lo anterior, las dosis de las moléculas se ajustarán según cada sujeto de forma individual. Por ejemplo, la cantidad del o los componente(s) osmolares en las composiciones de la invención es de al

menos 50 miliosmoles.

Las realizaciones de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden la composición de la invención y solución salina tamponada con fosfato como vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Ejemplos de vehículo farmacéuticos incluyen cualquier material que, cuando se combina con los componentes de las composiciones de la invención, retienen la actividad del componente y es no reactivo con el sistema inmunológico del sujeto. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón, tales como 10 fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (p. ej., emulsión de aceite/agua), sales o electrolitos tales como hidrógeno fosfato disódico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa y polietilenglicol. Otros vehículos también pueden incluir 15 soluciones estériles. Las composiciones que comprenden dichos vehículos se formulan mediante procedimientos convencionales bien conocidos. Dichas composiciones también se pueden formular dentro de varias composiciones lipídicas, tales como, por ejemplo, liposomas, así como en varias composiciones poliméricas, tales como microesferas poliméricas.

20 En una realización adicional, la presente invención divulga adicionalmente composiciones farmacéuticas para inhibir la cistitis intersticial y sus síntomas en un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica comprende una heparina, cuya composición se administra junto con una composición farmacéutica que comprende un agente anestésico local y una composición farmacéutica que comprende un compuesto tampón y, opcionalmente, una composición farmacéutica que comprende un agente osmolar que proporciona una solución isotónica o casi isotónica, por ejemplo, compatible con células y sangre humanas. Las composiciones farmacéuticas mencionadas 25 anteriormente se pueden administrar de forma concomitante o en secuencia.

En otra realización, el orden de administración de la heparina y los agentes anestésicos locales se pueden cambiar, de forma que el agente anestésico local se administre con un heparinoide y un compuesto tampón y, opcionalmente, un agente osmolar, o, el compuesto tampón se administre con un agente anestésico local y un heparinoide y, 30 opcionalmente, un componente osmolar. Una descripción de las heparinas, agentes anestésicos locales, compuestos tampón y componentes osmolares se ha detallado anteriormente.

En una realización adicional de la invención, la presente invención proporciona kits (p. ej., combinación envasada de reactivos con instrucciones) que contienen las composiciones de la invención o componentes de la composición de 35 la invención útiles para tratar la cistitis intersticial y/o los síntomas de CI. El kit puede comprender además a etiqueta que indique que el heparinoide, el agente anestésico y el compuesto tampón son útiles para tratar la cistitis intersticial.

40 El kit puede contener una composición farmacéutica que incluye las composiciones de la invención y un vehículo o adyuvante aceptable, por ejemplo un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede además incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, cargas, agujas, jeringuillas y prospectos con instrucciones de uso. La composición se puede proporcionar como polvos secos, normalmente liofilizados, incluyendo excipientes que, tras disolverse, proporcionan una solución de reactivos que tienen la 45 concentración adecuada.

El kit comprende un envase con una etiqueta y/o instrucciones. Envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales y tubos de ensayo. Los envases pueden estar formados por diversos materiales, tales como vidrio o plástico. El envase puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución 50 intravenosa o un vial que tenga una tapa perforable por una aguja, tal como una aguja de inyección hipodérmica). El envase puede contener la o las composiciones de la invención para tratar la CI.

En otra realización, el kit comprende múltiples envases, uno para cada uno de los componentes de las composiciones de la invención y/o un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con 55 fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede además incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, cargas, agujas, jeringuillas y prospectos con instrucciones de uso.

60 El kit puede además incluir adecuadamente una etiqueta y/o instrucciones encima o asociados con el envase. La etiqueta puede proporcionar instrucciones para llevar a cabo la preparación de los componentes de las composiciones de la invención, por ejemplo, disolución de los polvos seco, y/o tratamiento de la CI.

La etiqueta y/o instrucciones pueden indicar instrucciones para el uso *in vivo* o *in vitro* de las composiciones o composiciones farmacéuticas de la invención. La etiqueta y/o instrucciones pueden indicar que la composición o 65 composición farmacéutica se usa sola o en combinación con otros agentes.

La etiqueta puede indicar dosis adecuadas para las moléculas de la invención. La etiqueta y/o instrucciones también pueden indicar que la composición farmacéutica puede usarse sola o en combinación con otro agente para tratar, por ejemplo, la CI o los síntomas de CI.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona productos (por ejemplo, kit de partes) que condensan una heparina, un agente anestésico local, un compuesto tampón y, opcionalmente, un componente osmolar, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial, en la inhibición de la cistitis intersticial y sus síntomas en un sujeto.

10 Métodos de la invención

La invención también proporciona métodos para inhibir la cistitis intersticial en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de las composiciones de la invención para inhibir la CI y sus síntomas en el sujeto. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en un aspecto adicional más, métodos como se han definido anteriormente que comprenden la coadministración, por ejemplo de forma concomitante o secuencial, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un heparinoide, un agente anestésico local y un compuesto tampón o un heparinoide, un agente anestésico local, un compuesto tampón y un componente osmolar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para inhibir la CI y sus síntomas en el sujeto. La composición se administra en solución. La administración se puede efectuar por cualquiera de los medios siguientes: administración intravesicular, administración por medio de polímeros biodegradables, administración por medio de hidrogeles y administración a través de jeringuillas con dos cámaras.

Una descripción de los heparinoides, anestésicos, compuestos tampón y componentes osmolares se ha detallado anteriormente.

25 El modo de administración y el régimen de dosificación más eficaces para las composiciones de la presente invención dependen de la gravedad y evolución de la enfermedad, de la salud del sujeto y de la respuesta al tratamiento y el juicio del médico encargado del tratamiento. De acuerdo con lo anterior, las dosis de las moléculas se ajustarán según cada sujeto de forma individual.

30 Se pueden realizar ajustes en el régimen de dosificación para optimizar la respuesta inhibitoria de la CI. Las dosis se pueden dividir y administrar a diario o la dosis se pueden reducir de forma proporcional en función de la situación. Por ejemplo, se puede administrar varias dosis divididas a diario o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como indican la situación terapéutica específica.

35 Simplemente a modo de ejemplo, la cantidad de heparinoide puede estar entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.000 mg de heparina por unidad de dosis (por ejemplo, aproximadamente 1.000 unidades USP a aproximadamente 100.000 unidades USP por dosis o 100 unidades USP a aproximadamente 600 unidades USP por unidad de dosis de heparina), de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg de pentosán polisulfato sódico por unidad de dosis (por ejemplo, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por unidad de dosis de pentosán sulfato sódico), de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10.000 mg de heparán sulfato por unidad de dosis (por ejemplo,), de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosis de heparán sulfato), de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 600 mg de ácido hialurónico por unidad de dosis (por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por unidad de dosis de ácido hialurónico), de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg de condroitín sulfato por unidad de dosis (por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosis de condroitín sulfato), o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg de heparina sódica por unidad de dosis. Dosis adicionales se pueden encontrar anteriormente. Estaría claro para un experto en la técnica que las dosis variarán en función del heparinoide concreto que se esté usando.

50 La descripción del anestésico local se ha detallado anteriormente. Un médico encargado de la atención determinará las dosis específicas del anestésico local para cada sujeto. La cantidad de lidocaína puede ser de 10 ml de lidocaína al 1 % por unidad de dosis o 16 ml de lidocaína al 2 % por unidad de dosis. Dosis adicionales se pueden encontrar anteriormente. La cantidad de anestésico local variará dependiendo del anestésico local que se esté usando.

55 La descripción del compuesto tampón se ha detallado anteriormente. El bicarbonato sódico puede ser 3 ml de 8,4 % de bicarbonato sódico (p/v) por unidad de dosis. Dosis adicionales se pueden encontrar anteriormente. Dado que el compuesto tampón aumenta la absorbancia del agente anestésico local, la cantidad de compuesto tampón variará en función del compuesto tampón y el agente anestésico local que se esté usando.

60 La descripción del componente osmolar se ha detallado anteriormente. Dosis adicionales se pueden encontrar anteriormente. Un médico encargado de la atención determinará las dosis específicas del componente osmolar para cada sujeto. El componente osmolar está presente en una cantidad suficiente de forma que la solución final sea isotónica o casi isotónica.

65 El pentosán polisulfato sódico se puede formular para administración oral y se puede administrar en una cantidad de

aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 600 mg/día o en una cantidad de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 300 mg/día. Dosis adicionales se pueden encontrar anteriormente.

5 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona métodos para reparar una capa de mucina de tejido vesical, de modo que inhibe la cistitis intersticial. El método que comprende coadministración, por ejemplo de forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de heparinoide, agente anestésico local, compuesto tampón y componente osmolar o las composiciones de la invención.

10 Los sujetos tratados con la presente invención incluyen sujetos mamíferos, incluyendo seres humanos, monos, primates hominoideos, perros, gatos, vacas, caballos, cabras, cerdos, conejos, ratones y ratas.

15 De acuerdo con lo anterior se divulgan métodos para monitorizar la evolución de la cistitis intersticial en un sujeto, que comprenden la administración intravesicular de una solución que contienen una cantidad de potasio que produciría dolor en un sujeto que tiene un urotelio comprometido y monitorizar su respuesta de dolor a diferentes puntos de tiempo, siendo una diferencia en la cantidad de dolor determinado indicativa de la evolución de la afección de cistitis intersticial, en la que al sujeto se le ha administrado cualquiera de las composiciones de la invención,

20 En otra realización, se divulga que el método para monitorizar comprende determinar cuantitativamente la cantidad de potasio en una primera muestra de un fluido biológico del sujeto y comparar la cantidad determinada de este modo con la cantidad presente en una segunda muestra del sujeto, tomándose dichas muestras a diferentes puntos de tiempo, y siendo una diferencia en las cantidades determinadas indicativa de la evolución de la afección cistitis intersticial, en la que se ha administrado al sujeto las composiciones de la invención.

25 Ejemplos de heparinoide incluyen, entre otros, heparina, penstosán polisulfato sódico, heparán sulfato, ácido hialurónico, condroitín sulfato y heparina sódica o una combinación de los mismos; ejemplos de agente anestésico incluyen, entre otros, lidocaína, bupivacaína y mepivacaína o una combinación de los mismos; ejemplos de compuestos tampón incluyen, entre otros, bicarbonato y THAM (trometamina o Tris-hidroximetilpropilo) o una combinación de los mismos y ejemplos adecuados de un componente osmolar incluyen, entre otros, cloruro sódico, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60, almidón y manitol, o una combinación de los mismos.

30 En un aspecto adicional de los usos anteriores, el heparinoide, agente anestésico, compuesto tampón y agente osmolar se pueden administrar de forma concomitante o secuencial.

35 Una descripción de las cantidades del heparinoide, agente anestésico, compuesto tampón y agente osmolar se proporcionan anteriormente. Un médico encargado de la atención puede determinar dosis específicas del heparinoide, agente anestésico, compuesto tampón y agente osmolar para cada sujeto.

Ventajas de la invención

40 Los datos disponibles indican que el tamaño del potencial mercado para los compuestos usados en el enfoque multimodal de tratamiento de la CI es bastante grande. La estimación más actual de la prevalencia verdadera de la CI es que la enfermedad afecta a tantos como 1 de 4,5 mujeres [Parsons, et al Urology 60: 573 - 578 (2002)] y 1 de cada 20 varones [Nickel, et al. J Urol. 165: 842 - 845 (2001)] en EE.UU. En la extensa experiencia clínica de los inventores, el régimen de tratamiento multimodal es eficaz en hasta un 85 - 90 % de los casos de CI. Las estimaciones de la prevalencia actual proceden de estudios de prevalencia verdadera en los que se buscó en una población general el complejo de síntomas característicos de la CI. Los estudios de prevalencia anteriores se han centrado en la búsqueda en una población de individuos que ya han recibido un diagnóstico de CI y han usado criterios diagnósticos que reconocen solo la fracción de la población de pacientes con CI con enfermedad avanzada y grave.

50 Es probable que el número de casos identificados de CI crezca sustancialmente a medida que más y más clínicos reconocen la CI como causa real en pacientes cuyos síntomas se habían atribuido inicialmente a otros problemas.

55 Hasta hace poco, el diagnóstico de CI se basó en criterios inicialmente desarrollados con fines de investigación , (Gillenwater and Wein, J Urol 140(1): 203 - 206 (1988)) que describen el caso relativamente raro de enfermedad avanzada. Normalmente no se reconocía un caso de CI hasta que era bastante grave y había producido lesiones en la vejiga que podían observarse mediante exploración citoscópica. A medida que ha aumentado los conocimientos sobre CI, la comunidad médica ha pasado a ser mucho más capaz de detectar la enfermedad leve o moderada, que responde a terapias disponible” en la mayoría de los casos.

60 En la CI, el objetivo de la terapia es conseguir controlar los síntomas de la enfermedad abordando la o las causas subyacentes del trastorno. La invención resuelve los síntomas de dolor y urgencia mediante desensibilización neural mediante, por ejemplo la lidocaína alcalinizada, la integridad del urotelio subyacente mejora con heparina sódica.

65

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar determinadas realizaciones y aspectos de la presente invención.

EJEMPLO 1

5 El abordaje terapéutico de la CI descrito a continuación en Práctica actual representa un paradigma terapéutico de la presente invención para CI/LUDE. Este paradigma refleja un volumen de datos clínicos y de investigación que ha revolucionado el concepto de los inventores de la patogenia de la CI, su diagnóstico y tratamiento en los últimos años. Tradicionalmente consideraba rara y difícil de tratar, se sabe que la CI es relativamente frecuente y extremadamente tratable.

10 **Reconocimiento de la CI**

Hasta hace poco, el diagnóstico de CI se basó en criterios inicialmente desarrollados con fines de investigación , (Gillenwater and Wein, J Urol 140(1): 203 - 206 (1988)) que describen el caso relativamente raro de enfermedad avanzada. Normalmente no se reconocía un caso de CI hasta que era bastante grave y había producido lesiones en la vejiga que podían observarse mediante exploración citoscópica. Como se usa en el presente documento, "exploración citoscópica" y "citoscopia" hacen referencia a una exploración que usa un citoscopio. Como se usa en el presente documento, "citoscopio" hace referencia a un instrumento endoscópico para visualizar el tracto urinario inferior, que incluye la vejiga urinaria y la uretra. Como se usa en el presente documento, "uretra" hace referencia a un tubo que drena la orina hacia fuera. Como se usa en el presente documento, "vejiga urinaria" hace referencia a un órgano muscular hueco que almacena la orina hasta que se excreta del cuerpo. A medida que ha aumentado los conocimientos sobre CI, la comunidad médica ha pasado a ser mucho más capaz de detectar la enfermedad leve o moderada, que responde a terapias disponible" en la mayoría de los casos.

25 El diagnóstico de la CI es relativamente simple si el médico sigue el siguiente enfoque: Buscar el patrón característico de los síntomas de CI (Tabla 1) en el contexto clínico adecuado, descartar otras causas definibles de la urgencia/frecuencia y/o dolor pélvico del paciente y confiar en la prueba de sensibilidad al potasio (PST, que se describe más adelante) para confirmar el diagnóstico.

30 Los síntomas de CI tienden a producirse siguiendo un patrón de brotes súbitos seguidos de remisiones y los brotes son cada vez más graves y continuos a medida que la enfermedad progresa. La CI moderada o grave puede afectar gravemente a la vida física, emocional, social y profesional del paciente. Varias situaciones clínicas deben alertar al médico que podría haber CI. Un ejemplo lo constituyen las mujeres con infecciones recurrentes del tracto urinario. Normalmente estos episodios son brotes de CI, como muestran los cultivos de orina negativos. Otro ejemplo lo constituyen las mujeres con dispareunia; la mayoría tendrá CI. Otro ejemplo lo constituyen las mujeres con un diagnóstico de "vejiga hiperactiva, seca". Muy probablemente, estos pacientes tendrán CI. Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" hacen referencia a cualquier animal, tal como un mamífero como un perro, gato, ave, ganado y un ser humano (p. ej., un ser humano como una enfermedad). En una realización, un paciente tiene uno o más de urgencia urinaria, frecuencia urinaria, dolor pélvico, infecciones recurrentes del tracto urinario, dispareunia, vejiga hiperactiva, seca etc. Como se usa en el presente documento, "infecciones del tracto urinario" hace referencia a una afección que incluye una uretra inflamada y micción dolorosa. En algunas realizaciones, una infección del tracto urinario la produce una bacteria.

45 En algunas realizaciones, una infección del tracto urinario no está causada por una bacteria. Como se usa en el presente documento, "infecciones recurrentes del tracto urinario" hace referencia a episodios frecuentes de infecciones del tracto urinario. Como se usa en el presente documento, "dispareunia" hace referencia a dolor durante las relaciones sexuales. Como se usa en el presente documento, "vejiga hiperactiva" hace referencia a una contracción involuntaria súbita de la pared muscular de la vejiga urinaria que produce urgencia, una necesidad inmediata e imparable de orinar y una forma de incontinencia urinaria. Como se usa en el presente documento, "incontinencia urinaria" hace referencia a la pérdida accidental de orina y a la incapacidad para controlar la orina o evita su pérdida. Como se usa en el presente documento, "continencia urinaria" hace referencia a una capacidad general para controlar la micción.

55 La urgencia/frecuencia no siempre está presente en un individuo con CI. Incluso cuando un paciente orina más de 8 veces en 24 horas, la frecuencia se puede haber desarrollado tan gradualmente que el paciente no lo ha reconocido como anormal. Un registro de la micción de 24 horas o la escala de Dolor Pélvico y Urgencia / Frecuencia (PUF) descrita en la sección siguiente o ambos son útiles en la obtención de una imagen verdadera de los patrones de vaciado del paciente.

60 El dolor de la CI, más que los síntomas de urgencia/frecuencia, es lo que normalmente lleva al paciente al médico. La localización del dolor es lo que guía al paciente a elegir un urólogo o un ginecólogo. Por desgracia, el dolor no necesariamente apunta al origen del problema, que es el tracto urinario inferior. Un paciente con CI puede percibir el dolor en cualquier lugar de la pelvis, en 1 o más localizaciones en cualquier combinación (Tabla 1). El dolor por CI a menudo incluye dolor durante o inmediatamente después de las relaciones sexuales. Una serie de factores pueden afectar a la gravedad de los síntomas de un paciente cualquier día dado (Tabla 2). Por tanto, la CI es extremadamente variable en su presentación; sus síntomas pueden confundirse con signos de un problema

urológico o ginecológico diferente. No obstante, es importante detectar esta afección porque se dispone de una terapia eficaz y los casos en inicio responden más fácilmente al tratamiento que los casos avanzados.

Herramientas diagnósticas

5 Se debe sospechar CI en cualquier hombre o mujer que presente urgencia/frecuencia urinaria y/o dolor pélvico en ausencia de cualquier otra causa definible. Varias herramientas diagnósticas sencillas pueden ayudar al médico a descartar otras causas de los síntomas del paciente y a establecer la probabilidad de la presencia de CI.

10 Descartar otros problemas

Un simple análisis de orina y, si está indicado, un cultivo de orina, son las únicas pruebas requeridas para descartar la mayoría de los demás problemas que se deben considerar en un paciente con los síntomas de CI. Para el análisis debe obtenerse una muestra de orina miccionada. Dado que los pacientes con CI a menudo miccionan volúmenes bajos, su la muestra miccionada no es negativa, es óptimo obtener una muestra de orina cateterizada para su análisis (Brendler, En: Walsh, et al, eds., Campbell's Urology, 7ª ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 144 (1998)). La muestra cateterizada de un paciente con CI no debería mostrar bacterias y, probablemente, no mostrará glóbulos rojos o blancos. Como se usa en el presente documento, "catéter" hace referencia a un tubo que se introduce en el cuerpo para drenar fluidos o inyectarlos en las cavidades del cuerpo. Puede ser elástico, una red elástica, de caucho, de vidrio, de metal o de plástico. Como se usa en el presente documento, "cateterización" se refiere a la inserción de un tubo fino en la uretra o en la pared abdominal anterior en la vejiga urinaria, reservorio urinario o conducto urinario para permitir el drenaje de la orina. Como se usa en el presente documento, "cateterizado" hace referencia a la obtención de una muestra mediante cateterización. Los términos "muestra" y "especímen" se usan en su sentido más amplio y abarcan muestras o especímenes obtenidos de cualquier fuente. Como se usa en el presente documento, la expresión "muestras biológicas" se usa para hacer referencia a muestras biológicas obtenidas de animales (incluidos seres humanos) y abarca células, fluidos, sólidos, tejidos y gases. Las muestras biológicas incluyen tejidos (p. ej., material de biopsia), orina, células, mucosa, sangre y productos sanguíneos, tales como plasma, suero y similares. No obstante, estos ejemplos no se tienen que considerar como limitantes de los tipos de muestra que encuentran utilidad en la presente invención.

Si el análisis de orina revela hematuria macroscópica o microscópica, se debe descartar la presencia de neoplasia maligna a través de un análisis urológico completo. Todos los varones mayores de 40 años de edad deberán someterse a una citología de orina y a una citoscopia ambulatoria. Se deberá identificar a los individuos en riesgo alto de cáncer y se les evaluará de acuerdo con la práctica urológica estándar. Como se usa en el presente documento, la expresión "citología de orina" se refiere a un análisis de una muestra de orina que se procesa en el laboratorio y la analiza con el microscopio un patólogo que busca la presencia de células anormales.

Escala PUF

40 El cuestionario de la presente invención está diseñado para producir una imagen equilibrada de los síntomas de CI de un paciente (Figura 1). Se ha validado en pacientes tanto urológicos como ginecológicos con dolor pélvico, en la mayoría de los cuales se determinó que tenían CI (Parsons, et al. Urology 60(4): 573 - 578 (2002)). Parece haber una correlación fuerte entre la puntuación en PUF de un paciente y su probabilidad de tener un resultado positivo en el PST (Figura 1). La escala PUF es útil en la detección selectiva de pacientes varones y mujeres de la presencia de síntomas de CI. Cuando mayor es la puntuación en la escala PUF, mayor es la probabilidad de que el paciente tenga CI (Tabla 3).

Prueba de sensibilidad al potasio

50 La PST intravesical, que se puede realizar en la consulta del médico, es útil para establecer el diagnóstico de CI (Parsons, et al. Neurourol Urodyn 13(5): 515 - 520 (1994); Parsons, et al. J Urol 159(6): 1862 - 1867 (1998); Parsons, et al. Urology 59(3): 329 - 333 (2002)). En una serie de estudios recientes se indica que la PST es un indicador sensible y fiable de la presencia de la enfermedad (Parsons, et al. Neurourol Urodyn 13(5): 515 - 520 (1994); Parsons, et al. J Urol 159(6): 1862 - 1867 (1998); Parsons, et al. Urology 59(3): 329 - 333 (2002); Parsons and Albo, J Urol 168(3): 1054 - 1057 (2002)).

La PST detecta una disfunción del tracto urinario inferior que parece estar presente en la mayoría de los individuos con CI (Parsons, et al. J Urol 145(4): 732 - 735 (1991)). Como se usa en el presente documento, "disfunción urinaria" y "disfunción del tracto urinario" hace referencia a micción, patrones o hábitos anormales de la vejiga urinaria, incluyendo mojar, gotear y otros problemas para controlar la micción. Esta disfunción de los mecanismos de defensa del epitelio tiene como resultado un epitelio anormalmente permeable que no protege los tejidos subyacentes de sustancias potencialmente dañinas en la orina, principalmente potasio. Si se deja que el potasio de la orina penetre en el epitelio, puede despolarizar los nervios y los músculos y causar los síntomas de urgencia urinaria o dolor (o ambos), así como daños titulares (Parsons et al. J Urol 159(6): 1862 - 1867 (1998)).

65

Para la PST, dos soluciones distintas, agua estéril y cloruro potásico, se instilan a través de un catéter en la vejiga urinaria del paciente (Parsons, et al. Urology 2002; 59(3): 329 - 333). Un individuo con mecanismos de defensa epitelial de la vejiga urinaria normales no experimenta síntomas en respuesta a la solución de potasio. No obstante, en una persona con un epitelio anormalmente permeable, la solución de potasio produce síntomas de urgencia o dolor o ambos. La Figura 2 proporciona instrucciones para realizar la PST.

El paciente usa una escala analógica numérica para clasificar cualquier dolor o urgencia que sea el resultado de la instilación de cada solución. Después de instilar ambas soluciones, se pide al paciente que indique qué solución le ha producido síntomas más graves. Si el grado de urgencia o dolor del paciente es al menos 2 puntos por encima de 0 y el paciente indicó que la solución de potasio le provocó los síntomas más graves, el resultado de la PST es positivo.

La CI es un trastorno frecuente

Aunque inicialmente se creyó que la CI era rara, los últimos datos sugieren que es bastante habitual. Los primeros datos de prevalencia reflejaron los criterios diagnósticos de CI tradicionales (Gillenwater, et al. J Urol 1988; 140(1): 203 - 206 (1987)) y probablemente excluyeron a todos a excepción de los casos avanzados de la enfermedad. En 1999, se estimó una prevalencia en EE.UU. de 750.000 casos (Curhan, et al. J Urol 161(2): 549 - 552 (1999)). Incluso esta cifra más reciente no refleja la prevalencia verdadera de la CI porque incluye únicamente los casos diagnosticados. Probablemente no incluye los casos más leves o moderados, que pasan inadvertidos o se confunden con otros problemas.

Prevalencia en mujeres

En un estudio publicado el año pasado, ginecólogos de varias consultas clínicas de EE.UU. descubrieron pruebas abundantes de que existe un gran número de casos de CI sin reconocer entre sus pacientes con dolor pélvico crónico (DPC) (Parsons, et al. Obstet Gynecol 98(1): 127 - 132 (2001); Parsons, et al. Am J Obstet Gynecol 187(5): 1395 - 1400 (2002)). El índice de resultados PST positivas entre 114 pacientes con dolor pélvico fue del 85 % (Parsons, et al. Obstet Gynecol 98(1): 127 - 132 (2001)). Estos hallazgos se confirmaron en un estudio de seguimiento de mayor tamaño con controles, en el que el resultado de la PST fue positivo en 198 (81 %) de 244 pacientes de dolor pélvico y en ninguno de los controles. Dado que se ha estimado que el tamaño de la población de pacientes con DPC de la nación es de 9 millones de mujeres o más (Mathias, et al. Obstet Gynecol 87(3): 321 - 327 (1996)), estos hallazgos sugieren que el número de pacientes con CI puede ser al menos 10 veces mayor que la estimación publicada en el estudio epidemiológico más reciente (Curhan, et al. J Urol 161(2): 549 - 552(1999)). Si este es el caso, al menos 7 millones de mujeres en EE.UU. puede tener CI. Los datos que muestran una prevalencia elevada de la CI se corroboraron adicionalmente con los resultados de un estudio en el que se analizó una población de muestras de mujeres usando la escala PUF (Parsons, et al. Urology 60(4): 573 - 578 (2002)). En este estudio, 1 de cada 4 mujeres tenía una puntuación PUF que predijo la presencia de CI.

Prevalencia en varones

Los hallazgos de dos estudios recientes sugieren que un número insospechado de pacientes varones tienen CI (Parsons and Albo, J Urol 168(3): 1054 - 1057 (2002); Bernie, et al. J Urol 166(1): 158 - 161 (2001)). Los resultados de la PST fueron positivos en 37 (84 %) de 44 varones a los que se les había diagnosticado prostatitis (Parsons and Albo, J Urol 168(3): 1054 - 1057 (2002)) y en 84 (16 %) de 526 varones sometidos a evaluación urodinámica para determinar una posible obstrucción de la salida de la vejiga debido a hiperplasia prostática benigna (Bernie, et al. J Urol 166(1): 158 - 161 (2001)). En el último estudio, los varones con PST positiva también demostraron resultados urodinámicos similares a los característicos de la CI.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con CI se beneficiarán de un plan de tres partes para el tratamiento médico (Tabla 4) que se centra en lo siguiente: restaurar la función del epitelio del tracto urinario inferior con terapia con heparinoides; invertir la activación neural con terapia de antidepresivos tricíclicos y controlar las alergias con terapia antihistamínica.

Una vez descartados otros trastornos (como se ha descrito en la sección anterior), no debe detenerse el tratamiento en un paciente que tiene signos y síntomas de CI pero que tiene resultados negativos de la PST intravesical. Si la impresión clínica del médico es que un paciente tiene CI, el paciente deberá iniciar el tratamiento de la CI como se ha descrito en el presente documento.

Restaurar la función del epitelio del tracto urinario inferior

Para la mayoría de los pacientes con CI, la piedra angular del tratamiento comprende una terapia con heparinoides con pentosán polisulfato sódico oral (Parsons, et al. J Urol 150(3): 845 - 848 (1993); Mulholland, et al. Urology 35(6): 552 - 558 (1990); Parsons y Mulholland, J Urol. 138(3): 513 - 516 (1987); Holm-Bentzen, et al. J Urol 138(3): 503 -

507 (1987); Hanno, Urology 49 (5A suppl): 93 - 99 (1997); Nickel, et al. J Urol 165(suppl 5): 67 Abstract 273, (2001)) (PPS; ELMIRON, Ortho-McNeil/Alza), heparina intravesical, (Parsons, et al. Br J Urol 73(5): 504 - 507 (1994)) o ambos. Los heparinoides tienen una estructura similar a los glicosaminoglicanos en el moco de la superficie de la vejiga y se cree que ayudan a reparar o restaurar el epitelio (Parsons, Urology 49(5A suppl): 100-T04 (1997) en individuos que tienen una permeabilidad anormal del epitelio. Como se usa en el presente documento, "heparinoide" hace referencia a cualquier molécula que comprende "glicosaminoglicano", que hace referencia a una molécula que comprende una red de cadenas de azúcar largas y ramificadas (p. ej., condroitín sulfato, heparán sulfato, ácido hialurónico, queratín sulfato, dermatán sulfato, hialuronano y similares) y, óptimamente, comprende además moléculas más pequeñas que contienen nitrógeno (p. ej., moléculas de bajo peso molecular). Glicosaminoglicano también hace referencia a "mucopolisacárido". No se pretende limitar la presente invención a cualquier glicosaminoglicano (GAG) o fuente de GAG. Las moléculas de GAG incluyen, entre otros, GAG de bajo peso molecular (BPM), GAG de origen natural, GAG preparados mediante biotecnología, GAG modificados químicamente, GAG sintéticos y similares. No se pretende limitar la presente invención a sales (p. ej., sal sódica, sal de calcio y similares) y sulfatos, e incluye otras formas de estas moléculas. No se pretende limitar la presente invención a cualquier molécula de heparinoide o fuente de molécula heparinoide. En algunas realizaciones, un heparinoide comprende una molécula de tipo heparina (p. ej., heparán sulfato). Por ejemplo, una molécula de tipo heparina tal como heparán sulfato es una glicoproteína con una estructura similar a la heparina con la diferencia de que el heparán ha sufrido menos polimerización que la heparina y, por tanto, tiene más ácido glucurónico y N-acetilglucosamina que la heparina. El heparán contiene menos grupos sulfato, por lo que no es tan eficaz como anticoagulante como la heparina. La heparina y el heparán sulfato se caracterizan ambos por unidades repetidas de disacáridos que contienen un ácido urónico (ácido glucurónico y ácido idurónico) y glucosalina, que están N-sulfatados o N-acetilados. Estos residuos de azúcar pueden además estar sulfatados en O en las posiciones C-6 y C-3 de la glucosalina y en la posición C-2 del ácido urónico. Existen al menos 32 potenciales unidades de disacárido únicas en esta clase de compuestos. En algunas realizaciones, un heparinoide comprende una molécula de heparina (p. ej., una heparina sódica), un pentosán polisulfato sódico (PPS) y similares. Como se usa en el presente documento, "heparina" hace referencia a un grupo heterogéneo de glicosaminoglicanos aniónicos de cadena lineal, como se ha descrito anteriormente, que tienen propiedades anticoagulantes con un peso molecular que varía desde 2.000 a 40.000 Da.

En algunas realizaciones, la heparina es una especie de peso molecular más alto, que varía de 8.000 - 40.000 dalton. Como se usa en el presente documento, "heparinas de bajo peso molecular" hace referencia a una especie de bajo peso molecular (BPM) que varía de 2.000 a 8.000 dalton (p. ej., pentosán polisulfato sódico que varía de 4.000 a 6.000 dalton). Las heparinas de BPM se preparan mediante hidrólisis enzimática o química controlada de la heparina no fraccionada y tienen una estructura química muy similar a la de la heparina no fraccionada a excepción de algunos cambios que se pueden haber introducido debido al tratamiento enzimático o químico. Aunque no se pretende limitar el mecanismo de acción de las composiciones de la invención, es visión del inventor que el mecanismo de acción de estos fármacos es similar al de la heparina de longitud completa. Las heparinas de BPM normalmente se aíslan de heparina total. En una realización, la heparina es una sal de heparina (p. ej., heparina sódica, pentosán polisulfato sódico, heparán sulfato). Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables", "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" o complejo farmacéuticamente aceptable para los fines de esta solicitud son equivalentes y hacen referencia a derivados preparados a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases y ácidos inorgánicos y bases y ácidos orgánicos. Dado que el compuesto de la presente invención es ácido, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Un contraión farmacéuticamente aceptable adecuado para la heparina es un contraión cargado positivamente, tal como sodio, calcio, amonio y amonio sustituido.

Datos recientes indican que el PPS es el tratamiento más eficaz disponible para la CI (Hanno, Urology 49 (5A suppl): 93 - 99 (1997); Nickel et al. J Urol 165(suppl 5): 67. Abstract 273 (2001)). Estos estudios abiertos longitudinales han demostrado que la tasa de respuesta aumenta con la duración creciente del tratamiento, alcanzando aproximadamente el 70 % después de 8 a 12 meses de terapia (Hanno, Urology 49 (5A suppl): 93 - 99 (1997); Nickel et al. J Urol 165(suppl 5): 67. Abstract 273, (2001)), el PPS normalmente se administra a una dosis de 300 mg al día, aunque puede ser necesaria una dosis más alta para obtener un resultado satisfactorio en algunos casos. Para varones con CI normalmente se prescribe PPS, 600 mg al día (uso no autorizado) en dos o tres dosis divididas. Cabe destacar que la prescripción de PPS a una dosis superior a 300 mg/día es un uso no autorizado del fármaco.

Se dirige al paciente a administrar heparina intravesical, 40.000 UI, en 8 ml de lidocaína al 1 % y 3 ml de bicarbonato sódico de una a dos veces al día. En una realización, esta solución se usa sola. En algunas realizaciones, esta solución se usa en combinación con PPS (p. ej., particularmente en los casos de CI grave). En algunas realizaciones, el tratamiento intravesical se puede añadir tras de 9 a 12 meses de tratamiento con PPS oral (p. ej., pacientes con CI moderada). EN algunas realizaciones, el paciente administra heparina intravesical (40.000 unidades) en 8 ml de lidocaína al 1 % y 3 ml de bicarbonato sódico (véase más adelante) una o dos veces al día (p. ej., una terapia de combinación). En algunas realizaciones, la medicación intravesical normalmente se puede disminuir gradualmente muy despacio y suspenderse (p. ej., cuando los pacientes están respondiendo bien).

Los síntomas de urgencia y dolor pueden persistir en un paciente de CI después de restaurar el epitelio porque la desactivación de los nervios de la vejiga regulados por aumento requiere tiempo. Los resultados de la terapia con

heparinoide solo deben juzgarse tras al menos 1 año de tratamiento en un paciente con enfermedad de leve a moderada y únicamente tras al menos 2 años de tratamiento en un paciente con CI grave.

Tratamiento para el alivio inmediato de los síntomas

5 Se obtuvieron datos alentadores de un estudio preliminar de una solución intravesical para el alivio inmediato y sostenido de los síntomas de urgencia y dolor en pacientes con CI. La solución contiene 40.000 unidades de heparina o 100 mg de PPS, 80 mg de lidocaína y 3 ml de bicarbonato sódico (véase más adelante) en un volumen de fluido total de 15 ml. La absorción de la lidocaína aumenta con la presencia del bicarbonato sódico.

10 En el estudio preliminar, 31 (78 %) de 40 pacientes experimentaron un alivio inmediato y significativo de sus síntomas de CI. De los pacientes que usaron la solución de 3 a 7 veces semanales durante 2 semanas o más, el 85 % experimentó un alivio sostenido del dolor. En otros estudios se confirman estos prometedores resultados iniciales, esta solución será el primer tratamiento en ofrecer un alivio inmediato del dolor y la urgencia de la CI.

Objetivo de la terapia

En la CI, el objetivo de la terapia es conseguir controlar los síntomas de la enfermedad abordando la o las causas subyacentes del trastorno. La invención resuelve los síntomas de dolor y urgencia mediante desensibilización neural mediante la lidocaína alcalinizada, la integridad del urotelio subyacente mejora con heparina sódica. Con la guía del médico, el paciente deberá tomar sus propias decisiones terapéuticas. En el proceso del tratamiento, es importante que el médico ayude al paciente a desarrollar conocimientos de qué esperar de la enfermedad y del tratamiento a largo plazo. Muchos pacientes con CI han sufrido durante años antes de encontrar un médico que reconozca la fuente de sus síntomas.

Alcanzar el control de los síntomas

Los síntomas de CI de frecuencia, urgencia y dolor pélvico se presentan de forma diferente entre los pacientes con CI y pueden variar de un día a otro en un solo individuo afectado. La CI es un trastorno progresivo que tiene a presentarse como una serie de brotes y remisiones en sus primeras etapas. Normalmente, los síntomas de CI no se convierten en graves y continuos hasta que la enfermedad haya estado presente durante muchos años [Parsons, et al. Urology 57: 428 - 33 (2001); Hand, J Urol 61: 291 - 310 (1949); Parsons, Neurourol Urodyn 9: 241 - 50 (1990); y Koziol, et al. J Urol 149: 465 - 9 (1993)].

35 Un paciente puede percibir dolor CI como disuria y/o dolor en el área suprapúbica, el abdomen inferior, la parte inferior de la espalda, la parte intermedia de los muslos, el área inguinal, la uretra, la vagina o la vulva en mujeres y el escroto o testículos en los varones [Parsons, et al. Urology 57: 428 - 33 (2001); Hand, J Urol 61: 291 - 310 (1949)]. Un paciente dado puede experimentar dolor en una o más de estas localizaciones, en cualquier combinación. En estudios recientes se sugiere que existe un número significativo de pacientes con CI en las poblaciones de varones y mujeres que buscan tratamiento para el dolor pélvico crónico [Parsons, et al Urology 60: 573 - 578 (2002); Parsons, et al. Am. J. Obstet Gynecol 187: 1395 - 1400 (2002); Parsons and Albo, J Urol 168: 1054 - 1057 (2002)]. Aproximadamente 3 de 4 pacientes de CI, tanto varones como mujeres, presentan dolor asociado con la actividad sexual. El dolor puede ser el único síntoma de CI del paciente, ya que algunos pacientes de CI no experimentan urgencia/frecuencia urinaria. En mi experiencia clínica, una paciente con dispareunia y dolor pélvico crónico tiene una probabilidad del 80 % de que la fuente de dicho dolor sea genitourinaria, con independencia de cuándo se percibe el dolor en la pelvis.

50 Es bien sabido que una serie de factores provocan brotes de los síntomas de CI en individuos afectados. Estos incluyen fluctuaciones hormonales, la actividad de las alergias estacionales, el estrés físico, el estrés emocional y la actividad sexual [Parsons, et al. Urology 57: 428 - 33 (2001); Parsons, Neurourol Urodyn 9: 241 - 250 (1990); Koziol, Urol Clin North Am. 21: 7 - 71 (1994); Held, et al. in Interstitial Cystitis, Hanno, et al (Eds), Springer-Verlag, London, p: 29 - 48 (1990)]. Además, los síntomas de un paciente dependerán de los tejidos del tracto urinario inferior afectados por la enfermedad. Existen cada vez más pruebas de que la CI es parte de un trastorno más grande que se puede denominar Epitelio disfuncional del tracto urinario inferior (LUDE) [Parsons, et al. Urology 57: 428 - 33 (2001); Parsons, et al. Urology 60: 573 - 578 (2002); Parsons, et al. Am J Obstet Gynecol 187: 1395 - 1400 (2002); Parsons and Albo, J Urol 168: 1054 - 1057 (2002)]. El LUDE puede afectar a la vejiga urinaria, la uretra y (en varones) a la próstata. Por todos estos motivos, es más preciso considerar la CI como un continuo que como una enfermedad con una única presentación clínica característica.

60 En un esfuerzo para proporcionar un alivio de los síntomas para el paciente con CI, una importante primera etapa es identificar y cuantificar todos los síntomas de CI que el paciente sufre actualmente. Un cuestionario de los síntomas de CI validado recientemente de la presente invención, la escala de síntomas de dolor pélvico y urgencia/frecuencia del paciente (escala PUF, Figura 1) puede ser extremadamente útil para este fin [Parsons, et al. Urology 60: 573 - 578 (2002)]. La escala PUF es un cuestionario autoadministrado que puede cumplimentar el paciente en menos de 5 minutos. Contiene preguntas que provocan cuantifican la frecuencia urinaria y/o la urgencia (si existe), el dolor pélvico y/o el dolor asociado con la actividad sexual. El resultado es una única puntuación numérica de 0 a 35.

Cuando mayor es la puntuación PUF, mayor es la probabilidad de que el individuo tenga CI [Parsons, et al. Urology 60: 573 - 578 (2002)]; por esta razón, la PYF puede ser útil para distinguir la CI de otros trastornos durante el proceso del diagnóstico.

5 Las respuestas del paciente en la escala PUF también pueden hacer que el médico se de cuenta de síntomas de la CI que puede experimentar el paciente pero que puede que no se hayan reconocido como anormales. Los individuos con frecuencia urinaria (es decir, micción 8 o más veces al día) pueden no comunicarlo como un problema porque siempre ha sido lo normal para ellos o no les preocupa. No obstante, es un síntoma que indica la presencia de un proceso fisiopatológico que debe reconocerse para que se pueda iniciar el tratamiento lo antes posible en el proceso de la enfermedad. Normalmente, la frecuencia es el primer síntoma en aparecer en un individuo con CI. A menudo sigue urgencia urinaria y el dolor tiende a ser una manifestación posterior de la enfermedad. En la experiencia clínica, el dolor, especialmente el dolor agudo, normalmente es el síntoma que urge al paciente a buscar tratamiento para la CI.

15 **Abordaje de una causa subyacente de la CI**

La permeabilidad del epitelio de la vejiga y el potasio urinario parecen desempeñar un papel principal en el desarrollo de muchos casos de la enfermedad [Parsons, et al. J Urol 159: 1862 - 1867 (1998)]. En la vejiga urinaria sana, una capa de moco que contiene glicosaminoglicanos (GAG) forma una barrera que impide que la orina y sus contenidos se salgan del urotelio y dañe los nervios y los músculos subyacentes [Lilly and Parsons, Surg Gynecol Obstet 171: 493 - 496 (1990)]. La mayoría de los individuos con CI tienen una disfunción epitelial que hace que el urotelio se anormalmente permeable. Como resultado, las sustancias potencialmente dañinas en la orina pueden atravesar el epitelio y penetrar en el músculo de la vejiga. EL potasio, que se encuentra en concentraciones elevadas en la orina normal, no daña ni penetra en el urotelio sano pero es muy tóxico para los tejidos como la capa muscular de la vejiga. La despolarización de los nervios sensoriales en el músculo de la vejiga por el potasio podría producir los síntomas de CI, así como la causa de su progresión.

Cada vez más datos avalan esta hipótesis. Basándose en este modelo de patogenia de la CI se desarrolló la prueba de sensibilidad al potasio (PST) para analizar la presencia de permeabilidad anormal del epitelio de la vejiga. Aunque el uso de la PST todavía no está generalmente aceptado, una serie de centros de todo el mundo han comunicado resultados de más de 2200 PST realizadas en pacientes con CI [Parsons, et al Urology 57: 428 - 33 (2001); Parsons and Albo, J Urol 168: 1054 - 1057 (2002); Koziol, Urol Clin North Am. 21: 7 - 71 (1994); Held, et al. in Interstitial Cystitis, Hanno, et al (Eds), Springer-Verlag, London, p: 29 - 48 (1990); Parsons, et al. Neurourol Urodyn 3: 515 - 520 (1994); Payne and Browning, J Urol 155 (Suppl): 438A (1996); Parsons, et al. J Urol 159: 1862 - 1867 (1998); Chambers, et al. J Urol 162: 699 - 701 (1999); Teichman and Nielson-Omeis, J Urol 161: 1791 - 1794 (1999); Chen, et al. J Urol 165 (Suppl.): 67 (2001); Daha, et al. J Urol 165 (Suppl): 68 (2001); Forrest and Vo, Urology 57 (Suppl 6A): 26 - 29 (2001); Kuo, Formos Med Assoc 100: 309 - 314 (2001); Grégoire, et al. J Urol 168: 556 - 557 (2002); Parsons, et al. Urology 59: 329 - 333 (2002)]. La PST ha sido positiva en el 78 % de los pacientes con CI analizados, lo que ha proporcionado suficientes pruebas de que la mayoría de los pacientes con CI tienen un defecto de permeabilidad urotelial y de que una PST positiva es un indicador válido de la presencia de CI [Parsons, et al. Urology 57: 428 - 33 (2001); Parsons and Albo, J Urol 168: 1054 - 1057 (2002); Koziol, Urol Clin North Am. 21: 7 - 71 (1994); Held, et al. in Interstitial Cystitis, Hanno, et al (Eds), Springer-Verlag, London, p: 29 - 48 (1990); Parsons, et al. Neurourol Urodyn 3: 515 - 520 (1994); Payne and Browning, J Urol 155 (Suppl): 438A (1996); Parsons, et al. J Urol 159: 1862 - 1867 (1998); Chambers, et al. J Urol 162: 699 - 701 (1999); Teichman and Nielson-Omeis, J Urol 161: 1791 - 1794 (1999); Chen, et al. J Urol 165 (Suppl.): 67 (2001); Daha, et al. J Urol 165 (Suppl): 68 (2001); Forrest and Vo, Urology 57 (Suppl 6A): 26 - 29 (2001); Kuo, Formos Med Assoc 100: 309 - 314 (2001); Grégoire, et al. J Urol 168: 556 - 557 (2002); Parsons, et al. Urology 59: 329 - 333 (2002); Kuo, Urol Int 71: 61 - 65 (2003)].

50 El modelo de defecto de permeabilidad epitelial de la patogenia de la CI es el fundamento del tratamiento médico de la CI con compuestos heparinoides, que se describe en la sección siguiente. Los investigadores han documentado un incremento de la actividad de los mastocitos y la regulación por incremento neurológica en pacientes de CI. Aunque el papel preciso de estos procesos en la fisiopatología de la CI no está claro, tanto la actividad incrementada de los mastocitos como la regulación por incremento neurológica pueden contribuir a la generación de los síntomas de CI en el tracto urinario inferior. Al abordar la actividad incrementada de los mastocitos y la regulación por incremento neurológica con hidroxicina y amitriptilina oral, respectivamente, se ha demostrado que son útiles para muchos pacientes con CI en la práctica clínica.

60 La CI es un trastorno relativamente frecuente que puede afectar a más de 7 millones de mujeres en EE.UU., así como a un número sorprendente de varones. La referencia para el diagnóstico de la CI es clínica: La enfermedad se puede detectar a partir del patrón característico de síntomas de CI en el contexto clínico adecuado y en ausencia de otras causas definibles, lo que normalmente se puede descartar con un análisis de orina. Herramientas tales como la escapa PUF y la PST son útiles para establecer el diagnóstico de CI. La mayoría de los pacientes con esta afección se pueden tratar con éxito usando un programa de 3 partes para restaurar la función epitelial, inhibir la activación neural y controlar las alergias.

Este método de tratamiento aborda la disfunción del epitelio urinario inferior, un factor que parece desempeñar un papel en muchos casos de CI. Como usa en el presente documento, “disfunción del epitelio urinario inferior” hace referencia a trastornos con pruebas de sensibilidad al potasio positivas (p. ej., CI, prostatitis y similares). Como se usa en el presente documento, “disfunción urinaria” hace referencia a micción, patrones o hábitos anormales de la vejiga urinaria, incluyendo mojar, gotear y otros problemas para controlar la micción. Usando este método de tratamiento, el clínico puede proporcionar control tanto inmediato como a largo plazo de los síntomas, al tiempo que se trata la causa subyacente de la enfermedad para la mayoría de los pacientes con CI.

La presente invención se centra en el tratamiento de los pacientes que forman la mayoría de la población de CI que tienen síntomas de CI y que actualmente no están recibiendo terapia para su enfermedad. No obstante, no se pretende limitar el tratamiento a pacientes con CI sin tratar ni a pacientes con CI con síntomas típicos y se pretende incluir aquéllos en cualquiera de los extremos con síntomas leves y aquellos con CI grave y debilitante, aunque dichos casos son relativamente raros. La presente invención no pretende limitar el tratamiento de los pacientes con CI y se pretende incluir a los pacientes con pruebas de sensibilidad al potasio positivas que probablemente se beneficiarían del tratamiento (p. ej., prostatitis y similares).

Compuestos disponibles

Compuestos heparinoides

Para la mayoría de los casos de CI, la piedra angular del tratamiento es la terapia con heparinoides. En algunas realizaciones, los compuestos usados para este fin comprenden heparina intravesical [Parsons, et al. Br J Urol 73: 504 - 507 (1994); Ho, et al. Urology 53: 1133 - 9 (1999)]. En algunas realizaciones, los compuestos usados para este fin comprenden pentosán polisulfato sódico (PPS) [Parsons, et al. J Urol 150: 845 - 848 (1993); Mulholland, et al. Urology 35: 552 - 558 (1990); Parsons, et al. J Urol 138: 513 - 516 (1987); Holm-Bentzen, et al. J Urol 138: 503 - 507 (1987); Hanno, Urology 49 (Suppl 5A): 93 - 99 (1997); Nickel, et al. J Urol 165 (5 Suppl): 67 (2001)].

Pentosán polisulfato sódico oral (PPS)

El pentosán polisulfato sódico (PPS), cuya estructura es similar a la de los GAG en el tracto urinario inferior, parece permitir la restauración de la capa de moco urotelial [Parsons, et al. Urology 59: 329 - 333 (2002); Parsons, Urology 49 (Suppl. 5A): 100 - 104 (1997)]. El PPS es la única medicación oral aprobada por la FDA para tratar la CI en EE.UU. (p. ej., Pentosán polisulfato sódico (ELMIRON)). En la actualidad es el tratamiento para la CI más eficaz disponible [Hanno, Urology 49 (Suppl 5A): 93 - 99 (1997); Nickel, et al. J Urol 165 (5 Suppl): 67 (2001)], así como el probado de un modo más riguroso en los ensayos clínicos. Los datos de estudios longitudinales en fase abierta han demostrado que la tasa de respuesta al PPS aumenta con la duración creciente del tratamiento, alcanzando aproximadamente el 70 % después de 8 a 12 meses de terapia (Hanno, Urology 49 (Suppl 5A): 93 - 99 (1997); Nickel, et al. J Urol 165 (5 Suppl): 67 (2001)).

Heparina intravesical

En particular, en la CI grave, se puede usar heparina intravesical sola o en combinación con PPS [Parsons, et al. Br J Urol 73: 504 - 507 (1994); Ho, et al. Urology 53: 1133 - 9 (1999)]. Para la terapia crónica, se puede prescribir heparina intravesical a una dosis de 10.000 - 40.000 UI en 10 ml de agua a diario. Para el mantenimiento, esta misma solución de heparina y agua se puede instilar tres veces a la semana, normalmente en un programa de Lunes-Miércoles-Viernes [Parsons, et al. Br. J Urol 73: 504 - 507 (1994)]. Para el alivio inmediato del dolor por la CI y la urgencia, en una realización se puede usar heparina en lugar de PPS para una solución terapéutica intravesical que se describe a continuación.

Las instilaciones intravesicales de ácido hialurónico, un glicosaminoglicano comercializado en Canadá como Cystistat, pueden ser beneficiosas para algunos pacientes de CI. Los ensayos clínicos con ácido hialurónico se están realizando en EE.UU., pero este compuesto no está aprobado para usar en EE.UU.

La presente invención contempla la sustitución de ácido hialurónico por heparina.

EJEMPLO 2 (no abarcado por las reivindicaciones)

Práctica actual

La mayoría de los pacientes con CI/LUDE se beneficiarán del tratamiento médico multimodal basado en la terapia con heparinoides. Como adyuvante a este régimen, un programa de terapia intravesical puede ser beneficioso para proporcionar un alivio inmediato y temporal de los síntomas a los pacientes cuya enfermedad es más grave y duradera. El régimen de tratamiento oral multimodal para la CI tiene tres partes (Figura 6): terapia con heparinoides para restaurar la función del epitelio del tracto urinario inferior, terapia con antidepresivos tricíclicos para inhibir la activación neural, terapia con antihistamínicos para controlar las alergias.

Una vez que se han descartado otras causas, debe iniciarse el régimen terapéutico descrito en el presente documento en un paciente que tiene signos y síntomas de CI. Si la impresión clínica del médico de que el paciente tiene CI, el tratamiento de la CI no debe detenerse basándose en una PST negativa y/o hallazgos negativos en la citoscopia.

5

Restaurar la función del epitelio del tracto urinario inferior

En algunas realizaciones, el PPS se administra a 300 mg/día en dos o tres dosis divididas. En algunas formas de realización se usa una dosis más alta. Por ejemplo, el PPS se administra a 600 mg/día en dos o tres dosis divididas para los pacientes varones con CI.

10

En algunas realizaciones, la terapia intravesical se usa sola o en combinación con PPS. Un paciente con CI grave puede suplementar un régimen de PPS oral con instilaciones de terapia intravesical realizadas una o dos veces al día. La solución recomendada contiene heparina 40.000 UI en 10 ml de lidocaína al 1 % (peso/v) (o 16 ml de lidocaína al 2 % si el 1 % no es eficaz) y 3 ml de bicarbonato sódico (véase más adelante). El bicarbonato sódico estimula la absorción de la lidocaína [Henry, et al. J Urol 165: 1900 - 1903 (2001)]. En la mayoría de los casos, la terapia intravesical se puede reducir gradualmente lentamente y después detenerse a medida que mejoran los síntomas del paciente. Como se usa en el presente documento, "anestésico" hace referencia a una clase de medicación que bloquea la sensación de dolor. Como se usa en el presente documento, "anestésico local" hace referencia a una clase de medicación que detiene temporalmente la sensación de dolor en un área concreta del cuerpo. No se pretende limitar el anestésico local específico y puede incluir uno o más de los siguientes: benzocaína, lidocaína, tetracaína, bupivacaína, cocaína, etidocaína, flecainida, mepivacaína, pramoxino, prilocaína, procaína, cloroprocaína, oxiprocaína, proparacaína, ropivacaína, diclonina, dibucaína, propoxicaína, cloroxileno, cincocaína, dexivacaína, diamocaína, hexilcaína, levobupivacaína, propoxicaína, pirrocaína, risocaína, rodocaína y derivados y bioisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, el anestésico local se selecciona del grupo que consiste en lidocaína, bupivacaína, benzocaína, tetracaína, etidocaína, flecainida, prilocaína y dibucaína. Las formulaciones genérica de estos compuestos, mezclas que contienen estos compuestos, formulaciones salinas de estos compuestos y similares. En algunas realizaciones, un anestésico local es lidocaína (p. ej., Ejemplos 2 y 3). Los anestésicos locales incluyen mezclas de anestésicos locales (p. ej., lidocaína y prilocaína).

15

20

25

30

Dado que puede requerirse tiempo para desactivar los para nervios regulados por aumento en el tracto urinario inferior, los síntomas de urgencia y dolor de un paciente con CI pueden persistir una vez que la terapia con heparinoides ha restaurado el urotelio. Por estos motivos, el clínico debe evaluar los resultados de la terapia con heparinoides únicamente después de al menos un año de tratamiento en los casos de enfermedad leve o moderada y únicamente después de al menos dos años de tratamiento en un caso de CI grave. En general, si un paciente no parece estar respondiendo a la terapia con heparinoides, se recomienda la adición de otros tratamientos al régimen en lugar de suspender la terapia con heparinoides.

35

Tratamiento intravesical para el alivio inmediato de los síntomas

Los datos de estudios preliminares para una realización de una solución terapéutica intravesical pueden proporcionar un alivio inmediato y temporal de los síntomas de urgencia y dolor en pacientes con CI [Dell and Parsons, Abstract presented at NIDDK/Interstitial Cystitis Association Symposium, Research Insights into Interstitial Cystitis, Alexandria, VA, (October 30-November 1, 2003); Davis, et al. Resumen presentado en el NIDDK/Interstitial Cystitis Association Symposium, Research Insights into Interstitial Cystitis, Alexandria, VA (October 30-November 1, 2003); Parsons, Contemp Urol 15: 22 - 24, 27 - 28, 31 - 32, 35 (2003)]. Uno de los métodos de la presente invención combina heparina y lidocaína tamponadas con bicarbonato sódico hasta un pH >8,0 mediante liberación con catéter e la vejiga, lo que proporciona un alivio inmediato y duradero del dolor para los enfermos de CI crónicos. En algunas realizaciones, la solución contiene 10.000 - 40.000 unidades de heparina. En algunas realizaciones, la heparina se sustituye por 100 - 200 mg de PPS (los contenidos de una cápsula oral disueltos en 10 ml de solución salina normal tamponada), 10 ml de lidocaína al 1 % o 16 ml de lidocaína al 2 % y 3 ml de bicarbonato sódico al 8,4 % (peso/volumen), La solución se instila en la vejiga urinaria vacía y se retiene durante aproximadamente 30 minutos. La diferencia principal entre esta solución terapéutica y otras de estas soluciones es la presencia de bicarbonato sódico, que aumenta espectacularmente la absorción de la lidocaína. En un estudio preliminar usando PPS, 41 de 55 pacientes (75 %) experimentaron un alivio inmediato y significativo de sus síntomas de CI. El uso de la solución 3-7 veces a la semana durante dos o más semanas tuvo como resultado un alivio sostenido del dolor en el 85 % de los pacientes [Parsons and Davis, Practice Building Today September: 18 - 22 (2003)].

45

50

55

EJEMPLO 3 (no abarcado por las reivindicaciones)

Al principio del estudio, cada paciente recibió instilación intravesical de una solución terapéutica formada por 40.000 U de heparina, 8 ml de lidocaína al 1 % (80 mg; grupo 1) y 3 ml de bicarbonato sódico al 8,4 % suspendidos en un volumen de 15 ml de fluido total. Después de tratar a 47 pacientes con una instilación de esta solución y sin que se desarrollaran acontecimientos adversos o efectos secundarios, se decidió aumentar la cantidad de lidocaína en la solución. Después, todos los sujetos recibieron esta solución modificada que fue idéntica a la solución original, a

65

excepción de que contenía 8 ml de lidocaína al 2 % (160 mg; grupo 2). Se evaluó en todos los pacientes el alivio del dolor y de la urgencia a los 20 minutos de la única instilación. La evaluación de los pacientes del grupo se realizó mediante seguimiento telefónico 24 a 48 horas después de la instilación para determinar la duración de su alivio. Además, los pacientes del grupo 2 que eligieron recibir instilaciones adicionales de la solución de lidocaína al 2 % se evaluaron para determinar si la eficacia de la solución persistía después de un curso de tres tratamientos a la semana durante 2 semanas. Se evaluó a todos los pacientes usando la escala clasificación global del paciente de la mejora de los síntomas (Fig. 9) sobre la que clasificaron los síntomas de dolor y d urgencia como "peores" o desde "no mejores" (mejora del 0 %) a "síntomas desaparecidos" (mejora del 100 %) en incrementos del 25 %. El alivio significativo de los síntomas se definió como una mejora del 50 % o mayor de los síntomas.

Se evaluó a un total de 82 sujetos, 47 en el grupo 1 y 35 en el grupo 2. La media de edad de los pacientes fue de 35 años (intervalo de 22 a 65). Después de una instilación se obtuvo un alivio inmediato significativo del dolor y de la urgencia en 35 (75 %) de 47 sujetos que recibieron la solución al 1 % de lidocaína/heparina/bicarbonato sódico (grupo 1) y en 33 (94 %) de 35 que recibieron la solución al 2 % de lidocaína/heparina/bicarbonato sódico (grupo 2). La diferencia en las tasas de respuesta entre los grupos 1 y 2 fue estadísticamente significativa ($P < 0,01$; análisis chi cuadrado). Se disponía de veintiocho pacientes en el grupo 2 para la evaluación de la duración del alivio mediante seguimiento telefónico de 24 a 48 horas después de la única instilación. La mitad de estos pacientes experimentó al menos 4 horas de alivio de los síntomas desde la instilación (Fig. 10). Veinte pacientes del grupo 2 aceptaron recibir un ciclo de tres instilaciones a la semana durante 2 semanas. De los 20 pacientes, 16 (80 %) comunicaron un alivio sostenido y significativo del dolor y la urgencia. En todos los sujetos, el alivio de los síntomas duró al menos 48 horas después del último tratamiento intravesical.

Además de la seguridad y eficacia indicadas por los datos preliminares, la solución terapéutica intravesical tiene varias ventajas. Se puede enseñar a los pacientes a autoadministrarse las instilaciones en su domicilio. La heparina y el PPS parecen tener la misma eficacia en la solución terapéutica; el PPS ofrece la ventaja de unos costes significativamente menores. Además, la solución puede proporcionar una opción terapéutica para pacientes que no pueden tomarse la forma oral del PPS.

Otras terapias adyuvantes

En los casos de CI o enfermedad grave resistente a los tratamientos más conservadores, los pacientes se pueden beneficiar del uso de neuroestimulantes implantables. La remisión a una clínica del dolor para el tratamiento del dolor crónico también puede ser útil.

Otros factores

En un pequeño porcentaje de casos, un factor que puede afectar a la elección de la terapia dentro del régimen de tratamiento de la CI multimodal es la capacidad del paciente para tolerar el PPS oral. Si un paciente en tratamiento con PPS oral tiene signos de molestias gastrointestinales o si el paciente se siente, de otro modo, incapaz de tomar PPS oral, el PPS se puede administrar mediante la solución terapéutica intravesical descrita anteriormente. Esta alternativa sortea la vía de administración oral y el consiguiente potencial de efectos secundarios por el fármaco. También es menos caro que el tratamiento con PPS oral.

Conclusiones

La CI es un trastorno relativamente grave que puede afectar hasta a 1 de cada 4,5 mujeres [Parsons, et al. Urology 60: 573 - 578 (2002)] y 1 de cada 20 varones [Nickel, et al. J Urol 165: 842 - 845 (2001)]. La enfermedad se puede detectar fácilmente por el patrón característico de sus síntomas en el contexto clínico adecuado y en ausencia de otras causas definibles. Al establecer el diagnóstico, herramientas tales como la escala PUF y la PST son útiles. La mayoría de los casos de CI se pueden tratar con éxito usando un programa multimodal de terapia dirigida a la restauración de la función del epitelio urinario inferior, invirtiendo la activación neural y controlando cualquier alergia. En los casos graves o duraderos de CI, un programa de tratamiento intravesical puede ser un adyuvante importante que proporciona un alivio tanto inmediato como a largo plazo de los síntomas (Tabla 5 y 6, es decir Figuras 7 y 8, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende heparina, un agente anestésico local y un compuesto tampón, en donde la composición comprende de 40.000 a 100.000 unidades de heparina por unidad de dosis;
5 y en donde la composición comprende solución salina tamponada con fosfato como vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, que además comprende un componente osmolar.
- 10 3. La composición de la reivindicación 2, en donde la composición está en solución y el componente osmolar está presente en una cantidad suficiente para que la solución final sea isotónica o casi isotónica.
4. La composición de la reivindicación 2, en la que el componente osmolar es al menos uno de cloruro sódico, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60, almidón y manitol.
15
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente anestésico local comprende al menos uno de lidocaína, bupivacaína y mepivacaína.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente anestésico local es 10 ml de lidocaína al 1 % por unidad de dosis o 16 ml de lidocaína al 2 % por unidad de dosis.
20
7. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está en solución.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que la solución tiene un pH de al menos 7.
25
9. La composición de la reivindicación 8, en la que la solución tiene un pH de 7 a 12.
10. Uso de una cantidad eficaz de heparina, de un agente anestésico local y de un compuesto tampón para preparar una composición farmacéutica para inhibir la cistitis intersticial y sus síntomas en un sujeto;
30 en donde se usan de 40.000 a 100.000 unidades de heparina por unidad de dosis; y en donde la composición comprende solución salina tamponada con fosfato como vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que la composición comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un componente osmolar.
35
12. El uso de la reivindicación 11, en donde la composición está en solución y el componente osmolar está presente en una cantidad suficiente para que la solución final sea isotónica o casi isotónica.
- 40 13. El uso de la reivindicación 12, en donde el componente osmolar es al menos uno de cloruro sódico, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60, almidón y manitol o una combinación de los mismos.
14. El uso de la reivindicación 10, en donde el agente anestésico local es al menos uno de lidocaína, bupivacaína y mepivacaína.
45
15. El uso de la reivindicación 10 para reparar una capa de mucina de tejido vesical de modo que se inhibe la cistitis intersticial.
16. El uso de la reivindicación 10, en el que la cantidad eficaz del agente anestésico es 10 ml de lidocaína al 1 % o 16 ml de lidocaína al 2 % por unidad de dosis.
50
17. El uso de la reivindicación 10, en el que la heparina, el agente anestésico y el compuesto tampón se administran de forma concomitante o secuencial.
- 55 18. El uso de la reivindicación 10, en el que la heparina, el agente anestésico, el compuesto tampón y el componente osmolar se van a administrar de forma concomitante o secuencial.
19. El uso de la reivindicación 10, en el que el sujeto se selecciona del grupo que consiste en seres humanos, monos, primates hominoideos, perros, gatos, vacas, caballos, conejos, ratones y ratas.
60
20. El uso de la reivindicación 10, en el que la administración se va a efectuar mediante administración intravesical, administración usando liposomas, administración usando polímeros biodegradables o administración usando un hidrogel.
- 65 21. El uso de la reivindicación 11, en el que la heparina, el agente anestésico, el compuesto tampón y el componente osmolar están en solución.

22. El uso de la reivindicación 21, en la que la solución tiene un pH de aproximadamente 7 a 12.

23. Un kit que comprende múltiples envases, uno para cada uno de los componentes de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

5

24. El uso de una combinación de heparina, un agente anestésico, un compuesto tampón, solución salina tamponada con fosfato como vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente osmolar, en el que

10

(i) se usan de 40.000 a 100.000 unidades de heparina por unidad de dosis;

(ii) el agente anestésico es al menos uno de lidocaína, bupivacaína y mepivacaína;

(iii) el compuesto tampón es al menos uno de bicarbonato y THAM (Tris(hidroximetil)aminometano); y

(iv) el componente osmolar es al menos uno de cloruro sódico, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60, almidón y manitol,

15

en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar la cistitis intersticial.

ESCALA DE SÍNTOMAS DE DOLOR PÉLVICO Y URGENCIA/FRECUENCIA DEL PACIENTE

Rodee con un círculo la respuesta que mejor describa cómo se siente en cada pregunta.

		0	1	2	3	4	PUNTUACIÓN DE SÍNTOMAS	PUNTUACIÓN DE MOLESTIAS
1	¿Cuántas veces va al baño durante el día?	3-6	7-10	11-14	15-19	20+		
2	a. ¿Cuántas veces va al baño por la noche?	0	1	2	3	4+		
	b. Si se despierta por la noche para ir al baño, ¿le molesta?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
3	¿Es sexualmente activo actualmente? Sí _____ NO _____							
4	a. SI ES SEXUALMENTE ACTIVO, ¿sufre o ha sufrido alguna vez dolor o síntomas durante o después del coito?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
	b. Si sufre dolor, ¿hace que evite tener relaciones sexuales?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
5	¿Sufre dolor asociado con la vejiga o en la pelvis (vagina, labios, abdomen inferior, uretra, perineo, testículos o escroto)?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
6	¿Sigue teniendo urgencia después de ir al baño?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
7	a. si tiene dolor, normalmente es		Leve	Moderado	Intensa			
	b. ¿Le molesta el dolor?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
8	a. Si tiene urgencia, normalmente es		Leve	Moderado	Intensa			
	b. ¿Le molesta la urgencia?	Nunca	A veces	Normalmente	Siempre			
PUNTUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS (1, 2a,4a,5,6,a,7a,8a)								
PUNTUACIÓN DE LAS MOLESTIAS (2b,4b,7b,8b)								
PUNTUACIÓN TOTAL (puntuación de los síntomas + puntuación de las molestias)=								

Figura 1

Prueba de sensibilidad al potasio (PST)

<p style="text-align: center;">Procedimiento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pida al paciente que puntúe el dolor y la urgencia basales usando las escalas de la derecha. 2. Coloque un catéter pequeño en la vejiga de paciente. 3. Lentamente, en 1-2 minutos, instile la Solución 1 en la vejiga. 4. Tras 5 minutos, pida al paciente que puntúe el dolor y la urgencia en las escalas. 5. Elimine la Solución 1 de la vejiga. 6. Lentamente, en 1-2 minutos, instile la Solución 2 en la vejiga. 7. Después de cinco minutos pida al paciente que puntúe el dolor y la urgencia en las escalas. 8. Elimine la Solución 2 de la vejiga urinaria y lave con 40 ml de agua 9. Pida al paciente que compare las dos soluciones usando el cuestionario de la derecha. 	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">Solución 1</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">Solución 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 10px; width: 50%;"> agua estéril, 40 ml </td> <td style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 10px; width: 50%;"> 40 mEq KCl/100 ml agua, 40 ml </td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">Escalas del dolor y urgencia</p> <p>Dolor</p> <p>Ninguno Leve Moderado Intenso</p> <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="border-top: 1px solid black; width: 12.5%;"></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>Urgencia</p> <p>Ninguna Leve Moderada Intensa</p> <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="border-top: 1px solid black; width: 12.5%;"></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">Cuestionario</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Qué solución es peor? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Solución 1 <input type="checkbox"/> Solución 2 <input type="checkbox"/> Ninguna 2. ¿Es la diferencia entre las soluciones: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa 	Solución 1	Solución 2	agua estéril, 40 ml	40 mEq KCl/100 ml agua, 40 ml							0	1	2	3	4	5							0	1	2	3	4	5
Solución 1	Solución 2																												
agua estéril, 40 ml	40 mEq KCl/100 ml agua, 40 ml																												
0	1	2	3	4	5																								
0	1	2	3	4	5																								

Figura 2

TABLA 1

¿Cómo se presenta la CI en mujeres y varones?

Dolor pélvico:

- Se puede notar como disuria, dolor en el área suprapúbica, abdomen inferior, parte inferior de la espalda, parte intermedia de los muslos, área inguinal, uretra, vagina o la vulva en mujeres y escroto o testículos en los varones
- Puede producirse en múltiples localizaciones en cualquier combinación
- Incluye dolor con las relaciones sexuales, presente en muchos pacientes con CI de ambos sexos
- Puede ser el único síntoma del paciente con CI (algunos no sufren urgencia/frecuencia)

Urgencia/frecuencia urinaria

- Tiende a desarrollarse gradualmente
- Puede estar presente, pero el paciente no lo reconoce como anormal
- Puede ser el único síntoma del paciente con CI (algunos no sufren dolor)
- Se puede producir en brotes súbitos en apenas una hora

Figura 3

TABLA 2

Factores que pueden afectar a la gravedad de los síntomas de CI de un paciente un día dado

- Duración de la enfermedad, ¿ha sufrido el paciente síntomas continuos durante 6 meses o más?
- Tejidos afectados, vejiga urinaria, uretra y/o próstata
- Tratamiento(s) recibido(s)
- Nivel de actividad sexual reciente, los síntomas suele reactivarse durante o en 24-48 horas después de las relaciones sexuales en mujeres y en varones
- Ciclo menstrual- Los síntomas tienden a reactivarse antes del inicio de la menstruación
- Alergias estacionales

Figura 4

TABLA 3

Puntuación PUF como predictor del resultado de la PST*

Puntuación PUF	Probabilidad de PST positiva
10-14	75 %
15-19	79 %
20+	94 %

*Fuente de los datos: Parsons et al. Urology. 60: 573-578 (2002)

Figura 5

TABLA 4

Régimen de tratamiento de tres partes para la CI

Restablecimiento de la función epitelial:

- Pentosán polisulfato (oral) 300-900 mg/día
- Heparina (intravesical) 40.000 UI en 8 cc de lidocaína al 1 % y 3 ml de bicarbonato sódico de una a dos veces al día

Inversión de la activación neural:

- Preferido: amitriptilina (Elavil) 25 mg/día al acostarse
- Puede aumentarse hasta 50 mg/día tras 4-8 semanas
- Alternativa; inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

Control de las alergias:

- Hidroxizina 25 mg al día por la noche
- Incrementar a 50-100 mg al día durante las estaciones de alergia, según sea necesario

Figura 6

TABLA 5

Objetivos educativos de CME

Tras la finalización de este artículo de revisión del CME, el participante deberá ser capaz de:

- Enumerar los signos y síntomas clínicos de la cistitis intersticial
- Relacionar varios factores que complican el proceso de diagnóstico de la CI
- Comparar la eficacia de la cistoscopia frente a la prueba de sensibilidad al potasio al establecer un diagnóstico de CI
- Describir los fundamentos y el procedimiento para la prueba de sensibilidad al potasio
- Perfilar un programa basado en heparinoides de terapia médica para un paciente con CI que tiene alergias estacionales
- Describir cómo y cuándo se debe evaluar el éxito de esta terapia

Figura 7

TABLA 6

Objetivos para el clínico

Diagnóstico

- Uso de la escala PUF para detectar pacientes con síntomas de CI
- Sospecha de CI en una mujer o un varón que tienen urgencia urinaria y/o dolor pélvico en ausencia de cualquier otra causa identificable
- Tener en cuenta que un paciente puede sentir dolor por CI en uno o más lugares en la parte delantera o posterior del área pélvica; desde el ombligo a los muslos, en cualquier combinación
- Confiar en la prueba de sensibilidad al potasio para confirmar el diagnóstico de CI

Tratamiento

- Haga de la terapia con heparinoides la piedra angular de su plan de tratamiento de la CI
- Use terapias médicas dirigidas a invertir la activación neural y controlar las alergias según sea adecuado
- Pruebe la terapia con PPS durante al menos un año antes de juzgar su eficacia
- No interrumpa nunca el tratamiento de la CI de un paciente con signos y síntomas de CI pero con pruebas negativas para la sensibilidad al potasio intravesical

Figura 8

**Clasificación Global el Paciente de la Mejora de los Síntomas
(PORIS)**

Marque la categoría que MEJOR describa su afección HOY en COMPARACIÓN con su afección ANTES de iniciar la terapia

- 1. Marque la categoría que mejor describa el CAMBIO GLOBAL en el DOLOR asociado con la vejiga desde el inicio de la terapia (marque uno)**
 - Peor
 - No mejor (0 % de mejora)
 - Ligeramente mejor (25 % de mejora)
 - Moderadamente mejor (50 % de mejora)
 - Mucho mejor (75 % de mejora)
 - Síntomas desaparecidos (100 % de mejora)

- 2. Marque la categoría siguiente que mejor describa el CAMBIO GLOBAL en la URGENCIA o presión para orinar asociado con la vejiga desde el inicio de la terapia (marque uno)**
 - Peor
 - No mejor (0 % de mejora)
 - Ligeramente mejor (25 % de mejora)
 - Moderadamente mejor (50 % de mejora)
 - Mucho mejor (75 % de mejora)
 - Síntomas desaparecidos (100 % de mejora)

Figura 9

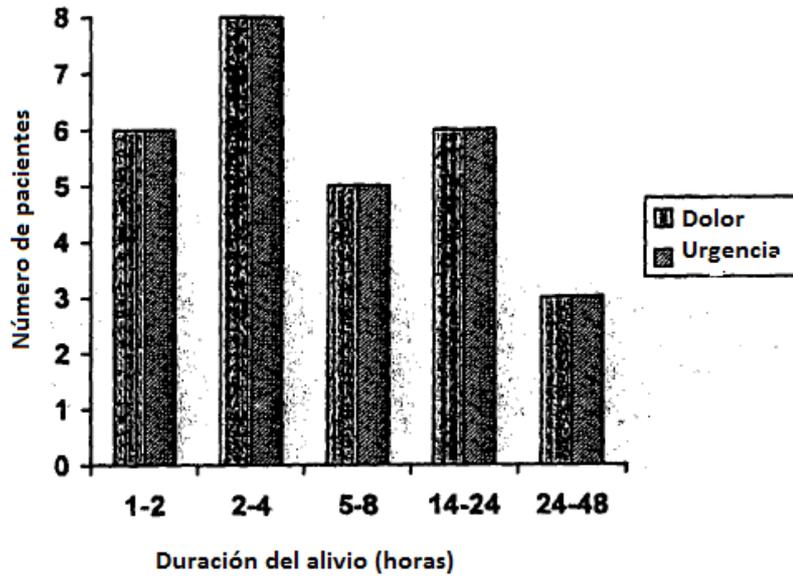


Figura 10