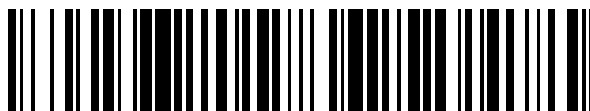


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 664**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2004 E 04711966 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1603578**

54 Título: **Tratamiento de la cistitis intersticial con una dosis alta de sulfato de condroitina**

30 Prioridad:

19.02.2003 US 367970

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

28.01.2015

73 Titular/es:

**TRIBUTE PHARMACEUTICALS CANADA INC.
(100.0%)
544 Egerton Street
County of Middlesex ON N5W 3Z8, CA**

72 Inventor/es:

**RIEHL, PETER R. y
HAHN, SUNGTACK SAMUEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 664 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

Tratamiento de la cistitis intersticial con una dosis alta de sulfato de condroitina

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a agentes terapéuticos y métodos útiles en el tratamiento de la cistitis, incluidas la cistitis intersticial y afecciones vesicales relacionadas.

Antecedentes de la invención

- 10 La cistitis intersticial es una afección de la vejiga asociada a malestar y dolor provocado por irritantes urinarios, que causa urgencia miccional y aumento en la frecuencia de las micciones. Como su causa no se conoce muy bien, el desarrollo de tratamientos útiles ha seguido enfoques que son en gran parte empíricos. Estos métodos no han podido proporcionar más que unos pocos agentes terapéuticos y tratamientos útiles. Según lo descrito por Sant y La Rock en *Interstitial Cystitis*, Vol. 21 (1), febrero de 1994 en la pág. 73, las terapias actuales incluyen farmacoterapia, siendo el uso intravesical de dimetilsulfóxido la única terapia aprobada por la FDA. Aún así, se están utilizando una diversidad de otros agentes para tratar los síntomas de la cistitis intersticial, solos o en combinación con DMSO.
- 15 Dichos agentes incluyen oxicloroseno de sodio (Clorpectina), heparina, ácido hialurónico, esteroides, bicarbonato de sodio, nitrato de plata, pentosanpolisulfato de sodio, cromoglicato de sodio, lidocaína y doxorubicina. Muchos de estos agentes se pueden administrar por vía oral, pero pueden ser más eficaces en la capa superficial de GAG (glucosaminoglucanos) del urotelio cuando se administran por instilación como monoterapia, terapia de combinación o terapia secuencial. Estos agentes y terapias se dirigen al revestimiento mucoso de la vejiga y proporcionan alivio sintomático del dolor, la frecuencia y la urgencia miccionales. De estas terapias, sin embargo, pocas ofrecen alivio durante períodos prolongados.
- 20

- Más recientemente, hemos descrito el uso de sulfato de condroitina como una preparación instilada para el tratamiento de la cistitis intersticial y afecciones vesicales relacionadas (véanse US 6,083,933 y CA 2269260 asignadas a Stellar International Inc.). Como se da a conocer en esas patentes, preparaciones que contienen 80 mg y hasta 200 mg de sulfato de condroitina como una instilación de 40 mL proporcionan alivio de al menos un síntoma incluidos frecuencia, dolor y urgencia, en pacientes con diagnóstico de cistitis. Además, se describe un método de diagnóstico útil para identificar pacientes que responden a la terapia con sulfato de condroitina o a la terapia con otros tratamientos para la cistitis. En este método, los pacientes seleccionados reciben primero una dosis instilada de un irritante como cloruro de potasio y entonces se identifica a los pacientes que responden como aquellos que experimentan alivio de los síntomas provocados por el irritante tras la instilación del sulfato de condroitina u otros productos terapéuticos. Para el uso en dicha terapia, Stellar International Inc., de London, Ontario, Canadá comercializa el producto Uracyst-S™, que es un kit de tratamiento compuesto por un vial que contiene 80 mg de sulfato de condroitina en 40 mL de vehículo acuoso (0.2%) y el producto Uracyst™S-Concentrate que proporciona un vial que contiene 200 mg de condroitina en 10 mL de vehículo (2.0%). Los resultados de un estudio que utiliza Uracyst™-S fueron publicados por Steinhoff et al en *Can. J. Urol.*, 2002 feb 9 (1): 1454-58.
- 25
- 30
- 35

Existe una necesidad continua de proporcionar, en forma rentable, agentes y terapias que sean útiles para el tratamiento de la cistitis, incluidas la cistitis intersticial y afecciones vesicales y de las vías urinarias relacionadas que resultan de la erosión del revestimiento mucoso. Por consiguiente es un objetivo de la presente invención proporcionar una terapia de ese tipo.

- 40 Resumen de la invención

- En la actualidad se ha descubierto que los pacientes que padecen cistitis y afecciones vesicales y de las vías urinarias relacionadas, responden más rápidamente al tratamiento con sulfato de condroitina cuando se aumenta la dosis de sulfato de condroitina instilada por encima de 200 mg. Se ha supuesto que una dosis próxima a los 200 mg era suficiente para saturar el revestimiento de la vejiga y por lo tanto depositar, o adsorber, suficiente sulfato de condroitina para proteger todos los sitios disponibles de la erosión del revestimiento de la vejiga. Sin embargo, en la actualidad se descubrió sorprendentemente que se puede lograr un alivio más rápido de los síntomas de la cistitis cuando se aumenta la dosis de sulfato de condroitina instilada, por encima de 200 mg. Además, se descubrió que la administración de una dosis mayor de sulfato de condroitina proporciona alivio en los pacientes en los cuales la cistitis es tan grave como para ser prácticamente resistente a otras formas convencionales de tratamiento de esta.
- 45
- 50 Por lo tanto, la invención es útil en un método para tratar a un paciente aquejado de cistitis o una afección vesical o de las vías urinarias relacionadas, donde el método comprende el paso de administrar por instilación al paciente una composición farmacéutica que contenga sulfato de condroitina en una dosis unitaria de al menos 400 mg. Del mismo modo, se describe el uso de sulfato de condroitina en la preparación de un medicamento que contenga al menos 250 mg de sulfato de condroitina para el tratamiento de la cistitis y afecciones vesicales o de las vías urinarias relacionadas.
- 55

En otros aspectos, se describe una composición farmacéutica adaptada para administrar por instilación a un paciente la composición que contiene sulfato de condroitina en una dosis unitaria de al menos 250 mg y un vehículo

acuoso para esta.

Las composiciones eficaces para el tratamiento de la cistitis incluyen composiciones acuosas estériles que contienen:

- 5 (1) una dosis unitaria de sulfato de condroitina altamente purificado de al menos 250 mg, por ejemplo, en el intervalo de 250 mg hasta la saturación, y
- (2) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, en un volumen que sea tolerado por el paciente y suficiente para exponer la superficie de la vejiga a ser tratada.

10 Se proporciona una composición farmacéutica adaptada para la instilación, que contiene sulfato de condroitina en una dosis unitaria entre 250 y 1200 mg y entre 10 y 100 mL de un vehículo acuoso. En una realización más específica, la composición contiene 400 mg de sulfato de condroitina en 20 mL de un vehículo acuoso preferentemente solución salina tamponada con fosfato. En una realización muy específica, se proporciona una solución de sulfato de condroitina estéril adaptada para instilación, que consiste esencialmente en, y preferentemente consiste únicamente en, 400 mg de sulfato de condroitina y 20 mL de un tampón acuoso, preferentemente solución salina tamponada con fosfato.

15 Otros aspectos de la invención y sus realizaciones se describen más detalladamente a continuación con relación a la figura adjunta, en la cual:

Breve referencia a la figura

20 La figura 1 compara, utilizando el índice de Sant Oleary, los resultados obtenidos en pacientes con cistitis que recibieron una dosis alta de sulfato de condroitina con los resultados logrados en pacientes que recibieron una dosis de 80 mg de sulfato de condroitina.

Descripción detallada y realizaciones preferidas

25 Las composiciones y los métodos son útiles en el tratamiento y la evaluación de diversas formas de cistitis que ocurren particularmente en la vejiga, pero también las que ocurren en las vías urinarias por ejemplo en la uretra y otras superficies mucosas que están expuestas al tratamiento por la vía de administración de instilación vesical. Mediante esta vía de administración, se coloca un catéter estéril en la vejiga a través de la uretra y se introduce la solución de tratamiento a través del catéter. Después, la solución se mantiene en la vejiga durante al menos 30 minutos o más, evitando la evacuación. Las formas de cistitis que se pueden tratar incluyen particularmente la cistitis intersticial y esas otras formas de cistitis y afecciones vesicales relacionadas que responden a un mejoramiento de la integridad de la mucosa y de la función de barrera que se cree que se produce cuando se emplea el tratamiento con sulfato de condroitina de la presente. Estas incluyen, cistitis inducida por radiación, cistitis inducida por productos químicos, por ejemplo, como resultado de quimioterapia, y cistitis hemorrágica, así como, más generalmente, formas de cistitis con insuficiencia de GAG e insuficiencia de GAG resultante de infección crónica de las vías urinarias.

35 Las afecciones relacionadas a la cistitis se ponen de manifiesto empleando una prueba establecida de potasio, en la cual se instila una solución de KCl al 3.0% en la vejiga del paciente seleccionado. Una respuesta a la solución de potasio con síntomas característicos de la cistitis indica insuficiencia de GAG en el revestimiento de la vejiga, lo que sugiere que el paciente tiene cistitis o una afección relacionada con esta por insuficiencia de GAG, e identifica al paciente como un candidato para la terapia con sulfato de condroitina.

40 Para usar en el tratamiento de la cistitis intersticial y estas afecciones relacionadas, la presente invención utiliza el sulfato de condroitina que es un mucopolisacárido ácido y es uno de los glucosaminoglucanos (GAG). Su unidad disacárido repetitiva está compuesta de ácido glucurónico y galactosamina con un grupo sulfato en una unión B (1-3'), por ejemplo, sulfato de N-acetil galactosamina. Esta unidad disacárido se polimeriza en una unión B (1-4').

45 El sulfato de condroitina (SC) está disponible en varias formas monosulfatadas, que varían según la composición química específica generalmente relacionada a la fuente de extracción, la longitud de la cadena generalmente relacionada a las técnicas de procesamiento, el grado de sulfatación, etc. Para utilizar en la presente invención, el sulfato de condroitina está convenientemente en forma apirógena y muy purificado, produciendo así un "grado inyectable" de material con las cualidades requeridas para el uso humano por las distintas agencias reguladoras. Dicho material está disponible de diversas fuentes comerciales, y la bibliografía de la presente está repleta de descripciones de métodos adecuados para producirlo. En las realizaciones de la invención, el sulfato de condroitina está dentro del rango de tamaño molecular de aproximadamente 1000 Dalton a aproximadamente 75 000 Dalton, por ejemplo de aproximadamente 10 000 Dalton a aproximadamente 40 000 Dalton. Una fuente natural adecuada para el sulfato de condroitina dentro de este rango de tamaño es el tejido conectivo blando, como el cartílago. En una realización específica, el material de partida del sulfato de condroitina se obtiene de cartílago porcino o bovino y luego es refinado por métodos establecidos para obtener el sulfato de condroitina fraccionado del grado inyectable y del tamaño molecular deseados. Como alternativa, se apreciará que el sulfato de condroitina se puede obtener de otras fuentes, que incluyen las rutas de síntesis, o se puede mezclar para combinar formas de sulfato de condroitina

naturales y sintéticas en la composición deseada. Es deseable, pero no esencial, que el sulfato de condroitina comprenda la forma A y la forma C del SC, en una mezcla de forma 3:1 a 1:3 en base molar, por ejemplo, de 1:1.

Se entenderá que el sulfato de condroitina está habitualmente en forma de sal, y de conformidad con las realizaciones de la invención, está en forma de sal de sodio.

- 5 Para su uso, el sulfato de condroitina se formula como una solución acuosa estéril. Es deseable que la formulación se adapte para la administración de una dosis única, aunque se comprenderá que se puede utilizar una formulación multidosis para tratar a algunos pacientes.

La dosis unitaria de administración de sulfato de condroitina al paciente es de al menos 250 mg. Más deseablemente, la dosis unitaria de sulfato de condroitina es de al menos 300 mg. Preferentemente, la dosis unitaria es de al menos 350 mg. Más preferentemente, la dosis unitaria es de al menos 400 mg. El extremo superior de la dosis unitaria aceptable está restringido, en teoría, únicamente por la solubilidad del tipo determinado de SC en el vehículo acuoso elegido y por el volumen de ese vehículo empleado en la terapia. A temperatura ambiente y en agua destilada estéril, la solubilidad del sulfato de condroitina se acerca al 50%. Por lo tanto, el límite superior de la dosis unitaria de sulfato de condroitina puede ser de 500 mg/mL de vehículo. De conformidad con la presente invención, la dosis unitaria de SC se formula deseablemente en un volumen de solución que sea suficiente para exponer la superficie de la vejiga a ser tratada, y que sea al menos tolerable y más deseablemente cómoda para el paciente. El límite superior para dichos volúmenes está por debajo del volumen que causa hidrodistensión, que es de aproximadamente 250 mL en algunos pacientes. Para los pacientes adultos, los volúmenes de solución están adecuadamente entre aproximadamente 5 mL o 10 mL hasta aproximadamente 100 mL, por ejemplo hasta aproximadamente 75 mL y preferentemente hasta aproximadamente 50 mL. En una realización específica de la invención, se utiliza un volumen de solución de aproximadamente 40 mL. Concordantemente, el límite superior de la dosis unitaria de sulfato de condroitina que se puede administrar al paciente en este volumen se acerca a los 20 000 mg.

La dosis unitaria de administración de sulfato de condroitina al paciente se encuentra adecuadamente en el rango de 250-1200 mg, deseablemente en el rango de 300-800 mg, preferentemente en el rango de 350-600 mg y más preferentemente en el rango de 375-500 mg. En una realización específica, el sulfato de condroitina se formula en una dosis unitaria de 400 mg.

Como vehículo para dichas soluciones se pueden emplear agua, solución salina o solución salina tamponada estériles. El vehículo de solución salina es particularmente útil, y en una realización de la invención el vehículo es solución salina al 0.9%. Como alternativa, se pueden emplear vehículos de solución salina tamponada con fosfato. En una realización específica, el vehículo acuoso es simplemente agua para inyección estéril.

La concentración de sulfato de condroitina en la solución variará por supuesto según la cantidad de SC formulado y el volumen de solución empleado. El sulfato de condroitina es relativamente soluble en vehículos acuosos y por lo tanto se puede formular en una amplia gama de concentraciones. En realizaciones de la invención, la concentración de SC se encuentra en el rango de 0.1 mg/mL a 100 mg/mL, preferentemente de 1.0 mg/mL a 50 mg/mL. En una realización específica de la invención, la formulación tiene una concentración de SC de aproximadamente 15-25 mg/mL, por ej., de 20 mg/mL. En una realización específica particular de la invención, la formulación alcanza esta concentración cuando se proporciona una formulación que contiene 400 mg de SC en un volumen de 20 mL de solución salina tamponada con fosfato.

En una realización específica de la invención, la solución de sulfato de condroitina estéril consiste en 400 mg de sulfato de condroitina y 20 mL de vehículo acuoso, como agua, solución salina o solución salina tamponada con fosfato estériles.

La formulación del sulfato de condroitina se realizará por supuesto de manera establecida en el área farmacéutica. Las dosis unitarias o monodosis se pueden producir dosificando simplemente la dosis unitaria de SC, por ejemplo 400 mg, en un vial que reciba después 20 mL de vehículo o diluyente en condiciones de llenado asépticas. Como alternativa, dicha formulación se puede preparar combinando formulaciones comerciales como Uracyst-S-Concentrate, por ej., combinando dos soluciones de 200 mg/10 mL.

En el uso, la composición de SC se administra por instilación que dirige la composición a la superficie luminal (mucosa) de la vejiga afectada o la superficie asociada de un paciente que tiene síntomas de cistitis y particularmente cistitis con insuficiencia de GAG que incluye la cistitis inducida por productos químicos o por radiación, la cistitis hemorrágica y, de acuerdo con una realización preferida de la invención, la cistitis intersticial. Además de los pacientes con CI, dicho tratamiento puede ser útil, como se ha señalado, para "afecciones vesicales relacionadas", es decir, para aquellos pacientes que tienen una erosión del revestimiento de la vejiga o el revestimiento de la uretra o los uréteres que sea suficientemente importante como para causar dolor o incomodidad cuando hay irritantes químicos presentes en la orina. Dichas afecciones relacionadas incluyen insuficiencias de GAG en las vías urinarias como resultado de infección crónica de estas. Con cada tratamiento, la composición es instilada, por ejemplo como una dosis de 20 mg/mL de SC en un volumen de tampón de 20 mL, una vez que se ha eliminado todo residuo de orina. Luego el paciente retiene la solución durante un período deseablemente no menor

de 30 minutos. En un régimen de tratamiento típico, se realizan tratamientos semanales o quincenales durante aproximadamente 6 semanas y después a partir de entonces se realizan tratamientos mensuales hasta que se alivian los síntomas. Algunos pacientes se pueden beneficiar de hasta 6 instilaciones semanales, después a partir de entonces instilaciones mensuales o bimensuales dependiendo de su respuesta sintomática. Se puede realizar un tratamiento de mantenimiento utilizando dosis de SC que sean menores, por ejemplo de 200 mg, si los síntomas del paciente así lo indican.

Como se indica en los ejemplos, los pacientes tratados de la manera que se acaba de describir respondieron bien, indicando que los síntomas de dolor, urgencia y/o frecuencia miccional, habían remitido. El éxito actual con "dosis altas" de sulfato de condroitina es tanto un resultado sorprendente como significativo, dado que, por un lado, el sulfato de condroitina es un agente que se puede adquirir de proveedores comerciales y relativamente barato y, por otro lado, que muy pocos agentes evaluados para determinar la CI proporcionan un beneficio real al paciente. Los pacientes tratados con la dosis alta de sulfato de condroitina respondieron muy rápidamente al tratamiento. Por otra parte, el éxito visto en los ejemplos provistos en este documento se logró en pacientes que tenían síntomas graves de cistitis que eran resistentes al tratamiento con otras terapias disponibles.

Se comprenderá que la dosis alta de SC de la presente se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otros tratamientos disponibles para la cistitis. Dichas terapias conocidas para la cistitis incluyen las administradas por instilación, por ejemplo de DMSO, heparina, pentosanpolisulfato y ácido hialurónico. Como se señaló anteriormente en la presente, dichos agent se deben administrar en un volumen suficiente para bañar el revestimiento de la vejiga con una determinada cantidad del agente que sea adecuada para investigar un efecto terapéutico.

Para usar en el método terapéutico, se describe además un kit que contiene, en combinación,

(1) una primera solución estéril compuesta por sulfato de condroitina en una dosis unitaria de al menos 250 mg y un vehículo acuoso; e

(2) instrucciones impresas que explican el uso de este según el método de tratamiento.

El kit puede tomar la forma de una caja u otro envase en el cual la solución estéril se proporciona como una solución lista para usar, que tiene la concentración y la dosis unitaria descritas anteriormente en la presente. Las instrucciones impresas transmitirán al usuario final la metodología ejemplificada a continuación.

Ejemplos

A continuación se describe el tratamiento de pacientes con cistitis intersticial en un ámbito clínico.

Para el uso en el tratamiento, el sulfato de condroitina, como la sal de sodio, se compró apirógeno y de alto grado de purificación. El SC se obtuvo de cartílago bovino para controlar su pureza y la composición del sulfato de condroitina en términos de la relación de sus isómeros A/C (60:40) y de carboxilo/O-sulfato (aproximadamente 0.95), siendo otras especificaciones las siguientes:

Aspecto: polvo sólido blanco a ligeramente blancuzao muy higroscópico

Pureza (en base anhidra): >98.0%

pH en agua al 1%: 5.5-7.5

Rotación específica (en agua al 4%): -20 a -30 grados

Nitrógeno (en base anhidra): 2.5-3.5%

Azufre (en base anhidra): 5.0-7.0%

Cenizas sulfatadas (en base anhidra): 21-29%

Metales pesados: <20 ppm

Cloruro: <0.1% .

Proteínas (en base anhidra): <1.0%

Pirógenos: apirógeno

Peso molecular promedio: 10 000-40 000 Dalton

Este SC se formula como una solución de 20.0 mg/mL, mezclando los ingredientes siguientes:

Ingrediente	Cantidad en la fórmula (por mL)
Sulfato de condroitina Na (anhidro)	20.0 mg
Cloruro de sodio, USP	8.5 mg
Fosfato dibásico de sodio 7H ₂ O, USP	0.42 mg
Fosfato monobásico de sodio 2H ₂ O, USP	0.04 mg
Agua estéril para inyección, USP o	
Agua estéril para irrigación USP c.s.	hasta enrasar

5 Para obtener la formulación, se toman aproximadamente 20 mL de agua para inyección, USP, y se agrega la cantidad necesaria (20 veces las cantidades indicadas anteriormente por mL de fórmula para hacer una solución al 2%) de cloruro de sodio y se mezcla hasta que se disuelve completamente (un mínimo de 15 minutos). Se agrega
10 después la cantidad necesaria de fosfato de sodio monobásico y dibásico y se mezcla hasta que se disuelve completamente (un mínimo de 15 minutos). Después, se agrega la cantidad necesaria de sulfato de condroitina sódico, y se mezcla hasta que se disuelve completamente (un mínimo de 4 horas para la hidratación). Si fuera necesario se ajusta el pH a 7.2 ± 0.1 con hidróxido de sodio 1 N en agua para inyección, USP o ácido fosfórico 1 N en agua para inyección, USP. Después, se agrega la cantidad suficiente para el volumen final de agua estéril para inyección, USP y se mezcla bien. Se comprenderá que este método también es adecuado para la producción de diferentes dosis unitarias de SC, simplemente modificando el volumen de tampón y/o alterando la cantidad de SC y otros ingredientes conocidos. Por lo tanto, por esta metodología, se proporcionan formulaciones de SC de 10-40 mL, por ejemplo de 20 mL, que contienen 250, 300, 350, 400, 600, 800, 1000 y 1200 mg de SC.

15 La formulación también puede contener un conservante. En una realización específica, el conservante es alcohol bencílico o parabenos, por ej., metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y sus mezclas. Por ejemplo, el conservante puede ser alcohol bencílico al 1.5% p/v. En una realización preferida, la formulación se adapta como una dosis unitaria, y el conservante por consiguiente no es esencial. Por lo tanto, en una realización específica, la formulación está esencialmente exenta de conservantes y otros aditivos, y consiste en vehículo acuoso, por ejemplo, 20 mL y sulfato de condroitina, por ejemplo, 400 mg.

20 Luego la solución obtenida (2% o algo diferente) se reparte de manera aséptica como alícuotas de 10-40 mL, por ejemplo de 20 mL, en viales moldeados tipo Flint I de 50 mL, previamente esterilizados a 250° C durante 180 minutos y se tapan con tapones de caucho sintético al 100% del tipo 20 mm. Luego los viales se etiquetan como solución de sulfato de condroitina sódico estéril. En lo sucesivo, las formulaciones de 400 mg /20 mL, al 2.0%, se denominarán formulaciones "Uracyst-S-400".

25 Como alternativa, los pacientes recibieron dos dosis de Uracyst-S-Concentrate (200 mg/10 mL, adquiridas de Stellar Healthcare de London, Ontario, Canadá) por instilación, para administrar 400 mg de SC en 20 mL del tampón.

30 Se evaluó el SC formulado de esa manera (400 mg/20 mL [al 2.0% p/v], Uracyst-S-400), en un estudio piloto con seis pacientes con diagnóstico de cistitis intersticial. Todas las pacientes tenían pruebas positivas de potasio, cistoscopías negativas y síntomas de frecuencia diurna de + 8 y/o dolor de vejiga. Todas las pacientes completaron un cuestionario O'Leary Sant una vez por semana. Las tres pacientes que recibieron tratamiento dos veces por semana también completaron el cuestionario Sant O'Leary una vez por semana. La prueba de potasio se realizó usando el producto "Solución K" que vende Stellar Healthcare en London, Ontario, Canadá, es decir, instilando una solución de KCl al 3.0% del modo indicado por el proveedor.

35 La paciente N° 1 fue remitida por otro urólogo que buscaba una segunda opinión respecto a una cistectomía. Ella se quejaba de dolor de vejiga continuo e intenso. No había tenido éxito con ningún tratamiento. Recibió seis tratamientos semanales de Uracyst-S-400 intravesical. No hubo mejora en su puntuación de síntomas y problema, y fue remitida nuevamente al urólogo para cistectomía.

40 La paciente N° 2 presentaba cistitis intersticial (CI) de larga data y había tenido cierto éxito con el tratamiento previo. Ingresó al estudio piloto debido a un recrudecimiento doloroso y prolongado de su CI. Recibió instilaciones intravesicales de Uracyst-S-400 los lunes y jueves durante seis semanas consecutivas. Su puntuación de síntomas y problema mejoró cada semana. Dejó de sentir dolor en la semana 6.

La paciente N° 3 también presentaba una CI de larga data. Se quejaba de frecuentes recrudecimientos dolorosos

que incluían nicturia y frecuencia importantes. La paciente también tenía diagnóstico de síndrome de intestino irritable (SII). Fue tratada con Uracyst-S-400 dos veces por semana (los lunes y jueves) durante siete semanas. Aunque faltaron dos intervalos de dosificación, las puntuaciones de problema y de síntomas de la paciente disminuyeron cinco puntos al final de la terapia. La paciente continúa en terapia con Uracyst-S - 200 mg cada 2

5 semanas y pronto pasará a instilaciones una vez al mes de esta dosis. Sus síntomas continúan mejorando.

La paciente Nº 4 fue remitida por recrudescimiento de su CI. Ella había recibido tratamiento por vía oral durante 10 años y sufría frecuentes recrudescimientos. Fue tratada una vez por semana con Uracyst-S-400 durante seis semanas. Cada una de sus puntuaciones de problema y dolor disminuyó/mejóro en 10 puntos. La paciente continúa con instilaciones mensuales de Uracyst-S-200.

10 La paciente Nº 5 fue remitida por dolor de vejiga y frecuencia, y también presentaba fibromialgia y artrosis y estaba en tratamiento para esas afecciones. Fue tratada con instilaciones semanales de Uracyst-S 400 durante seis semanas consecutivas. La puntuación de los síntomas mejoró en 5 puntos y la puntuación del problema en 1 punto. El tratamiento mejoró su dolor de vejiga pero no mejoró su frecuencia, así que la puntuación del problema no refleja esa mejoría.

15 La paciente Nº 6 también presentaba una CI de larga data, fibromialgia, estrés emocional, dolor pélvico que podía o no ser aumentado por su CI. Recibía mucha medicación inclusive morfina para el dolor. Inicialmente comenzó con instilaciones semanales y luego se la cambió a dos veces por semana después de la primera semana. Recibió Uracyst-S 400 dos veces por semana durante seis semanas por un tiempo total de tratamiento de 7 semanas. Aunque las puntuaciones de síntomas y problema eran un tanto equívocas debido en gran parte al estrés

20 aumentado por las otras afecciones, se observó cierta mejoría. El tratamiento continúa cada dos semanas con Uracyst-S 200 y pronto se reducirá a una dosis una vez al mes.

Por lo tanto, las seis pacientes con cistitis intersticial conocida recibieron instilación intravesical de Uracyst-S 400 (400 mg en 20 mL de solución salina tamponada con fosfato) una vez por semana o dos veces por semana durante 6 semanas. Cuatro de las pacientes eran resistentes a otras formas de tratamiento, una paciente tuvo un

25 recrudescimiento durante el tratamiento con Elmiron®, y una no había recibido tratamiento. Tres de las cuatro pacientes resistentes fueron instiladas dos veces por semana con URACYST-S 400mg.

No hubo ningún efecto secundario que pudiera ser asociado a la instilación de la solución. Una paciente se quejó de sentirse peor después de la primera instilación pero no quiso dejar el tratamiento después de cambiar a un catéter autolubricante; no hubo ninguna otra queja de sentirse peor. Una paciente indicó que tuvo una tuforada de 10

30 minutos una hora posinstilación en las primeras dos instilaciones; esto no ocurrió en instilaciones posteriores. Parece haber un menor tiempo hasta la mejoría con Uracyst-S de 400 mg lo que demuestra que proporciona alivio más rápido de los problemas y los síntomas de los pacientes con CI. Tres de las pacientes resistentes tuvieron una mejoría de leve a significativa. Las dos pacientes que no eran resistentes mostraron mejoría en las seis semanas de instilación.

35 Las mejorías en la evacuación y el dolor vistos en esta población de pacientes se muestran en la gráfica en la figura 1, según las puntuaciones registradas con el sistema de puntuación Sant Oleary establecido para la cistitis intersticial. Se tendrá en cuenta, como una tendencia, que esta población de pacientes informó en general de una mejoría significativa en los síntomas en el transcurso de la terapia observada ("400 síntomas, 400 problema"). En comparación, la figura 1 también muestra la mejoría en las puntuaciones de los síntomas en una población de

40 pacientes, aunque era una población de pacientes con cistitis intersticial diferente, tratada con sulfato de condroitina formulado como 80 mg/40 mL ("80 síntomas, 80 problema"). Como se muestra, la terapia con dosis de 400 mg proporcionó una mejoría significativa en los pacientes con síntomas y problemas más graves que los pacientes tratados con la dosis de 80 mg. La población de 400 mg, por ejemplo, puntuó por encima de 12 en ambas categorías evaluadas, en comparación con una puntuación de 12 o menor en la población de 80 mg. Por otra parte, la velocidad a la cual mejoraron esos síntomas con la dosis de 400 mg fue mucho mayor que en los pacientes que recibieron la

45 dosis de 80 mg.

Se apreciará que dosis altas de sulfato de condroitina proporcionan una terapia útil en el tratamiento de pacientes que sufren de cistitis y es particularmente útil para el tratamiento de pacientes que presentan cistitis intersticial grave o de larga data y formas relacionadas de cistitis con insuficiencia de GAG.

50

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de un paciente humano que padece cistitis intersticial o afecciones vesicales y/o de las vías urinarias relacionadas, mediante la administración por instilación en la vejiga del paciente, donde las afecciones relacionadas son formas de cistitis con insuficiencia de GAG o insuficiencia de GAG que acompaña a una infección crónica de las vías urinarias, y donde la composición consiste en una dosis unitaria de sulfato de condroitina en una cantidad de al menos 400 mg y un vehículo acuoso.
2. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, en la cual el vehículo acuoso está presente en una cantidad entre 10 mL y 100 mL.
3. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, en la cual el vehículo acuoso está presente en un volumen entre 10 mL y 50 mL.
4. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde el sulfato de condroitina está presente en una cantidad entre 400 mg y 1200 mg.
5. Una composición farmacéutica para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el paciente padece cistitis intersticial, cistitis inducida por radiación, cistitis inducida por productos químicos, cistitis hemorrágica o cistitis que acompaña a una infección crónica de las vías urinarias.
6. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 5, donde el paciente padece cistitis intersticial.
7. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, que contiene 400 mg de sulfato de condroitina en 20 mL de un vehículo acuoso.
8. Una composición farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, en forma de una solución estéril de sulfato de condroitina, que consiste en 400 mg de sulfato de condroitina y 20 mL de un vehículo acuoso.
9. Una composición farmacéutica para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la cual el vehículo acuoso es solución salina tamponada con fosfato.
10. Una composición farmacéutica, en forma de una solución estéril de sulfato de condroitina, que consiste en 400 mg de sulfato de condroitina y 20 mL de un vehículo acuoso.

Promedio de vaciado y dolor del paciente
Figura 1

