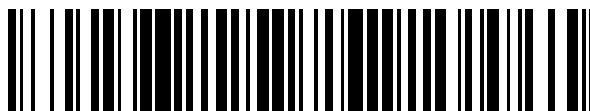


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 058**

51 Int. Cl.:

A61K 31/055	(2006.01) A61K 31/727	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61K 31/728	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01) A61K 31/737	(2006.01)
A61K 31/221	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/245	(2006.01) A61P 13/02	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01) A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/46	(2006.01)	
A61K 31/47	(2006.01)	
A61K 31/535	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2006 E 14182345 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2839830**

54 Título: **Kits y composiciones para tratar trastornos del tracto urinario inferior**

30 Prioridad:

14.01.2005 US 643885 P
19.12.2005 US 752287 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2020

73 Titular/es:

URIGEN, INC. (100.0%)
1701 Jackson Street 102
San Francisco CA 94109, US

72 Inventor/es:

PARSONS, C.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 748 058 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

Kits y composiciones para tratar trastornos del tracto urinario inferior

5 Antecedentes de la invención

Esta invención está dirigida a formulaciones reguladas superiores y kits que incluyen las formulaciones reguladas superiores para tratar los síntomas y trastornos del tracto urinario inferior, como se define en las reivindicaciones, en donde el pH al cual la solución está regulada es de 7.3 a 7.7. En particular, las formulaciones reguladas superiores han demostrado una mejoría para tratar los síntomas del tracto urinario inferior de pacientes que experimentan dolor intenso y/o urgencia de la vejiga y áreas asociadas del tracto urinario inferior.

Una gran cantidad de enfermedades y afecciones se producen en el tracto urinario inferior y están asociadas con uno o más síntomas pélvicos de dolor, urgencia, frecuencia o incontinencia. En pacientes ginecológicos, el dolor pélvico se conoce como dolor pélvico crónico y puede ser de origen desconocido o puede estar relacionado con cistitis bacteriana, cistitis fúngica/de levadura, vestibulitis vulvar, vulvodinia, dispareunia, endometriosis. Independientemente de la fuente percibida de dolor pélvico, en muchos casos la fuente real de dolor puede ser la vejiga y/o el tracto urinario inferior. La frecuencia y el impulso juntos abarcan los síntomas de la vejiga hiperactiva. La vejiga hiperactiva también puede estar asociada con la incontinencia, particularmente la incontinencia de urgencia.

En pacientes masculinos y femeninos que son tratados con terapias citotóxicas para el cáncer, esto puede provocar uno o más síntomas del dolor pélvico, urgencia, frecuencia o incontinencia en el tracto urinario inferior. La radioterapia localizada en la pelvis la cual ocurre debido a terapia de cáncer de la vejiga, el cuello uterino, el ovario, el recto, el colon, la vagina/vulva o la próstata, puede dañar el epitelio de la pared de la vejiga y provocar uno o más síntomas de dolor en el tracto urinario inferior, urgencia y/o frecuencia. La quimioterapia citotóxica contra el cáncer, especialmente el tratamiento con ciclofosfamida e ifosfamida para pacientes con cáncer de mama (hombres y mujeres) también puede provocar la misma serie de síntomas.

En pacientes masculinos, se observan uno o más síntomas pélvicos del tracto urinario inferior de dolor pélvico, urgencia, frecuencia o incontinencia en pacientes con prostatitis, síndrome de dolor pélvico crónico, síndrome uretral o vejiga hiperactiva.

No existen tratamientos específicos para el dolor pélvico del tracto urinario inferior y, en cambio, a los pacientes se les prescribe NSAIDS orales tales como aspirina o acetaminofén. Para el dolor crónico severo, algunos sujetos confían en narcóticos orales y/o transdérmicos, lo que generalmente produce un empeoramiento irreversible de los síntomas.

Para los síntomas de urgencia y frecuencia urinaria, también denominados vejiga hiperactiva, los fármacos anticolinérgicos orales como el cloruro de detroloxiбутинина (Ditropan XL[®]) y tolterodina (Detrusitol[®], Detrol LA[®]) reducen la contracción del músculo liso de la pared de la vejiga. Sin embargo, estos medicamentos no tratan la causa subyacente del problema. Además, estos medicamentos pueden provocar efectos secundarios como sequedad de boca, estreñimiento, dolor de cabeza, visión borrosa, hipertensión, somnolencia y retención urinaria en aproximadamente el 50%. Los beneficios de estos medicamentos no parecen superar sus riesgos/perjuicios, ya que solo el 20% de los pacientes reabastecen sus prescripciones.

Hay un agente, Mesnex[®] (mesna) que se usa para la prevención de la cistitis hemorrágica debido al tratamiento con ifosfamida en pacientes con cáncer. Este agente es un agente desintoxicante y se une y desintoxica el medicamento contra el cáncer. El medicamento no trata el dolor agudo y en realidad resulta en una frecuencia muy alta de eventos adversos (todos los EA para IV = 85%, para oral = 89%), los eventos adversos más notables son náuseas, vómitos y estreñimiento.

Aunque la terapia basada en heparinoides (heparina; el agente oral polisulfato de sodio pentosano [PPS]) es un tratamiento efectivo para la cistitis intersticial (CI), los pacientes pueden requerir varios meses de terapia o más antes de experimentar alivio del dolor y urgencia/frecuencia. (P.M. Hanno, "Analysis of Long-Term Elmiron Therapy for Interstitial Cystitis," *Urology* 49(Supl. 5A): 93-99 (1997)). Los heparinoides, de los que se cree que aumentan el epitelio disfuncional que está presente en muchos casos de la enfermedad, toman tiempo para alcanzar la efectividad total para revertir el proceso de la enfermedad y, por lo tanto, reducir los síntomas. (C.L. Parsons, "Epithelial Coating Techniques in the Treatment of Interstitial Cystitis. *Urology* 49(Supl. 5A): 100-104 (1997)). Además, particularmente en casos graves o de larga evolución de CI, existe una regulación positiva significativa de los nervios sensoriales en la vejiga (T.J. Christmas et al., "Nerve Fibre Proliferation in Interstitial Cystitis," *Virchows Archiv. A Pathol. Anat.* 416: 447-451 (1990); X. Pang et al., "Increased Number of Substance P Positive Nerve Fibres in Interstitial Cystitis", *Br. J. Urol.* 75: 744-750 (1995); C.A. Buffington & S.A. Wolfe, Jr "High Affinity Binding Sites for [3H]Substance P in Urinary Bladders of Cats with Interstitial Cystitis", *J. Urol.* 160: 605-611 (1998)). Los heparinoides permiten la regulación negativa natural de los nervios a lo largo del tiempo al restaurar gradualmente la función de barrera de la mucosidad y así prevenir una mayor irritación por los componentes urinarios como el potasio (J.C. Nickel et al., "Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Pentosan Polysulfate Sodium (PPS) for Interstitial Cystitis (IC)," *J. Urol.* 165(5 Supl): 67 (2001); C.L. Parsons et al.: "Effect of Pentosan Polysulfate Therapy on Intravesical Potassium Sensitivity",

Urology 59: 329-333 (2002)). Ninguna terapia de CI actualmente disponible alivia los síntomas sin destruir las terminaciones nerviosas (T.W. Cannon & MB Chancellor, "Pharmacotherapy of the Overactive Bladder and Advances in Drug Delivery", Clin. Obstet. Gynecol. 45: 205-17 (2002); M.B. Chancellor & N. Yoshimura, "Treatment of Interstitial Cystitis", Urology 63(3 Supl. 1): 85-89 (2004); M. Lazzeri et al., "Intravesical Infusion of Resiniferatoxin by a Temporary in Situ Drug Delivery System to Treat Interstitial Cystitis: A Pilot Study", Eur. Urol. 45: 98-102 (2004)) o empleando narcóticos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento de CI que ofrezca un alivio inmediato de los síntomas y funcione directamente para regular los nervios sensoriales de la vejiga sin ningún efecto de rebote.

Los agentes intravesicales se han usado durante muchos años como complementos de los regímenes de tratamiento oral o como terapias de segunda línea para la CI. Una de las más utilizadas es la heparina, que es efectiva en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados. La heparina es un polisacárido sulfatado que se cree que aumenta el efecto protector del moco natural de la superficie de la vejiga. Sin embargo, los agentes heparinoides intravesicales solos no producen un alivio inmediato y sostenido de los síntomas de CI. Al igual que los heparinoides orales, tardan varios meses en producir alivio de los síntomas.

Se han probado también otros tratamientos, con éxito limitado. Por ejemplo, los tratamientos con dimetilsulfóxido (DMSO), aprobados para CI en 1977 sobre la base de datos de ensayos no controlados, pueden ser útiles con instilaciones intravesicales semanales durante 6 a 8 semanas y luego cada dos semanas durante 3-12 meses para el mantenimiento. Sin embargo, la terapia con DMSO resulta beneficiosa para aproximadamente solo el 50% de los pacientes con CI tratados y el tratamiento lleva mucho tiempo para reducir los síntomas. Adicionalmente, esta terapia causa dolor que los anestésicos locales no alivian por sí mismos debido a su falta de absorción en la pared de la vejiga. Los narcóticos se administran para el alivio inmediato de los síntomas, sin embargo, solo son mínimamente efectivos. El uso de narcóticos, por supuesto, conlleva un riesgo significativo de tolerancia y adicción. Algunos pacientes se benefician del curso formal de 8 a 12 semanas, uno a uno, de modificación del comportamiento. También se aconseja a los pacientes que eviten los alimentos ricos en potasio, en particular los cítricos, los tomates, el chocolate y el café.

Muchos urólogos tratan a los pacientes con cistitis intersticial con su propio "preparado casero" de medicamentos administrando el (los) fármaco(s) o mezclas de los mismos en la luz de la vejiga. Como estos procedimientos generalmente se realizan en el consultorio sin ninguna evaluación cuantitativa de la gravedad de los síntomas iniciales antes o después del tratamiento, no hay rigor científico para evaluar el beneficio de estos tratamientos. En consecuencia, los pacientes son tratados con medicamentos en sus indicaciones no aprobadas sin una guía científica real sobre si el paciente se beneficiará o no del tratamiento.

Por consiguiente, existe una tremenda necesidad de tratamientos científicamente validados y mejorados que proporcionen alivio inmediato para tratar los síntomas y trastornos del tracto urinario inferior, particularmente aquellos con cistitis intersticial severa. Además, estos tratamientos deben basarse en una evaluación cuantitativa validada del beneficio, no en una ilusión que ha sido la base de los tratamientos de "preparación casera" de los urólogos que no se evalúan cuantitativamente. Existe una necesidad particular de mejores tratamientos y composiciones para su uso en aquellos tratamientos que proporcionan alivio inmediato y no requieren varios meses hasta que los pacientes experimenten alivio.

Anteriormente, Parsons (Parsons, CL "Evidence-based strategies for recognizing and managing IC" Contemporary Urology, February, pps. 22-35, 2003) publicó una receta de tres componentes farmacológicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la cistitis intersticial, que es un trastorno de vejiga doloroso de etiología desconocida. Los componentes fueron 80 mg de lidocaína (8 ml de lidocaína al 1%), 40.000 unidades de heparina (4 ml de 10.000 unidades/ml de heparina sódica) y 252 mg de bicarbonato (3 ml de bicarbonato de sodio al 8.4%) en un volumen acuoso total de 15 ml.

El documento WO 2005/072751 A describe una composición que comprende un heparinoide, un agente anestésico local y un compuesto regulador para el tratamiento del trastorno del tracto urinario inferior.

Ya se conoce un tratamiento de la cistitis intersticial (CI) del trastorno del tracto urinario inferior (Parsons, C L "Current strategies for managing interstitial cystitis" Expert Opinion of Pharmacotherapy, 5(2), 287-293, 2004; Dell J R et al. "Multimodal therapy for interstitial cystitis" Journal of Reproductive Medicine, 49(3), 243-252, 2004), que comprende la instilación de una solución que contiene 10000-40000 U de heparina disuelta en 10 ml de cloruro de sodio regulado, 10 ml de lidocaína al 1% o 16 ml de lidocaína al 2% y 3 ml de bicarbonato de sodio al 8.4%.

Una limitación adicional del enfoque de Parsons es que los componentes deben medirse inmediatamente antes de su uso a partir de tres soluciones separadas. En muchos entornos de tratamiento, como clínicas o consultorios médicos, ni los recursos del personal farmacéutico están calificados para medir estos componentes a partir de soluciones estándar o existe la posibilidad de una medición errónea accidental que pueda generar un tratamiento incorrecto o una sobredosis de lidocaína. Adicionalmente, esta mezcla en un entorno no estéril puede provocar la contaminación con un agente infeccioso u otro componente perjudicial que sería instilado directamente en una vejiga comprometida. En consecuencia, esta invención proporciona kits previamente medidos y viales prellenados de la formulación de la invención que evita estos problemas de punto de atención.

Un aspecto de la formulación previa de Parsons es que contiene múltiples componentes y con cualquier solución o ecuación con múltiples variables, no puede quedar claro qué porción de cada componente contribuye al efecto. Por consiguiente, existe la necesidad de una mejora en la formulación que maximice el efecto de cada componente.

5

Resumen de la invención

La presente invención incorpora composiciones mejoradas según la reivindicación 1 y kits multiparte según la reivindicación 9 para el tratamiento de trastornos pélvicos. La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

10

Breve descripción de los dibujos

La siguiente invención se entenderá mejor con referencia a la especificación, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos, donde:

15

La Figura 1 es el cuestionario PORIS validado, "Patient Overall Improvement of Symptoms" que se ha utilizado para la aprobación de Elmiron® oral (polisulfato de sodio pentosano) con la FDA de los Estados Unidos. El punto final primario para esa aprobación y para el estudio en la presente invención fue "Moderadamente mejorado"; es decir, una mejora del 50% o más en el cambio general en los síntomas combinados de dolor y/o urgencia desde el inicio de la terapia.

20

La Figura 2 es un gráfico que compara los resultados de PORIS en una composición preferida de acuerdo con la presente divulgación con 160 mg de lidocaína por dosis unitaria y bicarbonato de sodio 0.33 M como regulador ("HB-160 mg"), una formulación regulada superior, frente a una baja formulación de regulador (bicarbonato de sodio a 0.2 M) con 160 mg de lidocaína ("LB-160 mg") y regulador bajo con 80 mg de lidocaína ("LB-80 mg"). 26 pacientes fueron tratados con HB-160 mg, 35 fueron tratados con LB-160 mg y 47 fueron tratados con LB-80 mg. Un resultado positivo fue si un paciente exhibía síntomas combinados de dolor y urgencia "moderadamente mejorados" - pregunta 3 de PORIS. Además, 6 pacientes tomaron narcóticos crónicos durante más de 6 meses y 4/6 de estos pacientes experimentaron un alivio del 100% en la escala PORIS y los 2/6 restantes experimentaron un alivio del 75% en la escala PORIS. Adicionalmente, los pacientes tratados con HB-160 mg tenían síntomas bastante severos de dolor y/o urgencia con 15/26 (58%) tenían puntuaciones PUF >20. Todos los pacientes tenían una puntuación de más de 15 PUF.

25

30

La Figura 3 es un gráfico que compara la distribución relativa de las puntuaciones de PORIS entre los pacientes a los que se administró el fármaco del estudio de la presente invención, HB-160 mg versus LB-160 mg. Más pacientes experimentaron una mejora del 100% en los síntomas (>75% de los pacientes) en comparación con la formulación anterior, LB-160 mg en donde solo alrededor del 40% de los pacientes experimentaron una mejora del 100% en los síntomas combinados de dolor y urgencia. Adicionalmente, con la formulación de HB-160 mg, los pacientes tuvieron una mejora >25% en los síntomas de dolor y urgencia, mientras que con la LB-160 mg, un pequeño grupo de pacientes esencialmente no respondió (0-25% de mejora en los síntomas). En consecuencia, las respuestas validadas de los pacientes de PORIS demuestran claramente la superioridad de la formulación de la presente invención sobre LB-160 mg con un valor de P estadísticamente significativo de 0.009.

35

40

La Figura 4 es un gráfico de la duración del alivio de los síntomas combinados del dolor y la urgencia de la formulación según la presente invención, HB-160 mg. Los pacientes del estudio fueron seguidos 24 horas después del tratamiento en la clínica con el fármaco del estudio y se les preguntó cuánto tiempo se beneficiaron del tratamiento que recibieron. La vida media de la lidocaína cuando se usa solo por su efecto anestésico es de 1.5 h. Para los pacientes tratados con la formulación de HB-160 mg, la distribución del tiempo fue mucho más larga y la duración media fue de 7 horas, significativamente más larga que la vida media predicha de la lidocaína. En comparación, la duración media del beneficio de LB-160 mg fue de solo 4 horas.

45

50

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior. En general, una composición mejorada según la presente invención tiene como base una composición que comprende:

55

(1) un polisacárido aniónico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior;

60

(2) lidocaína en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior;

(3) un regulador que regula la solución a un pH que asegura que una parte suficiente del anestésico de acción aguda esté presente en un estado sin carga para que el anestésico de acción aguda pueda atravesar las membranas celulares; y

65

(4) opcionalmente, un componente osmolar que proporciona una solución isotónica o casi isotónica compatible con células y sangre humanas.

5 El trastorno del tracto urinario inferior tratable mediante el uso de composiciones según la presente invención es la cistitis intersticial (CI), que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres, pero ahora también se diagnostica con mayor frecuencia en hombres. Otro trastorno del tracto urinario inferior tratable mediante el uso de composiciones según la presente invención es la cistitis inducida por radiación.

10 Típicamente, la cantidad de lidocaína en la composición es tal que una dosis unitaria contiene de 120 mg a la dosis máxima de lidocaína tolerada de forma segura. Preferiblemente, la cantidad de lidocaína en la composición es tal que una dosis unitaria contiene 160 mg a 240 mg de lidocaína. Más preferiblemente, la cantidad de lidocaína en la composición es tal que una dosis unitaria contiene 160 mg de lidocaína. Alternativamente, la cantidad de lidocaína en la composición es tal que una dosis unitaria contiene 200 mg de lidocaína o 240 mg de lidocaína.

15 Sin embargo, cuando la composición incluye uno o más de: (1) un compuesto que permite la persistencia de la composición a la superficie del epitelio de la vejiga en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior; (2) un agente antibacteriano en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior; (3) un agente antifúngico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior; o (4) un vasoconstrictor en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior, como se describe a continuación, y el anestésico de acción aguda es la lidocaína, por lo general, la cantidad de lidocaína es tal que una dosis unitaria contiene de 80 mg a la dosis máxima de lidocaína tolerada de forma segura. En esta alternativa, cuando se incluyen uno o más componentes adicionales, la cantidad de lidocaína por dosis unitaria puede ser 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg o 240 mg.

25 El regulador está presente en una cantidad tal que el regulador tiene una capacidad reguladora al menos equivalente a la capacidad reguladora de una cantidad de bicarbonato de sodio tal que, cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 0.20 M a 0.45 M. Preferiblemente, el regulador está presente en una cantidad tal que el regulador tiene una capacidad reguladora equivalente a la capacidad reguladora de una cantidad de bicarbonato de sodio tal que, cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 0.33 M.

35 Típicamente, el regulador es bicarbonato de sodio. El bicarbonato de sodio está presente en una cantidad tal que cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 0.20 M a 0.45 M. Preferiblemente, el bicarbonato de sodio está presente en una cantidad tal que cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 0.30 M a 0.45 M. Más preferiblemente, el bicarbonato de sodio está presente en una cantidad tal que cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para la administración, el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 0.33 M. El pH de la composición es de 7.3 a 7.7. Más preferiblemente, el pH de la composición es de 7.4 a 7.5.

45 Normalmente, cuando el polisacárido aniónico es heparina, la heparina está presente en una concentración de 2500 U/ml a 4166 U/ml. Preferiblemente, cuando el polisacárido aniónico es heparina, la heparina está presente a una concentración de 3000 U/ml a 3666 U/ml. Más preferiblemente, cuando el polisacárido aniónico es heparina, la heparina está presente a una concentración de 3333 U/ml. Estas concentraciones se determinan en función de un volumen de 12 ml por dosis unitaria y se pueden ajustar si se cambia el volumen de la dosis unitaria.

50 Normalmente, la lidocaína está presente en una concentración de 34.5 mM a 64 mM. Preferiblemente, la lidocaína está presente a una concentración de 41.4 mM a 50.6 mM. Más preferiblemente, la lidocaína está presente a una concentración de 46 mM. Estas concentraciones se determinan en función de un volumen de 12 ml por dosis unitaria y se pueden ajustar si se cambia el volumen de la dosis unitaria.

55 Normalmente, cuando el componente osmolar es cloruro de sodio, el cloruro de sodio está presente en una concentración de 21.4 mM a 150.0 mM. Preferiblemente, cuando el componente osmolar es cloruro de sodio, el cloruro de sodio está presente en una concentración de 25.6 mM a 31.4 mM. Más preferiblemente, cuando el componente osmolar es cloruro de sodio, el cloruro de sodio está presente a una concentración de 28.5 mM. Estas concentraciones se determinan en función de un volumen de 12 ml por dosis unitaria y se pueden ajustar si se cambia el volumen de la dosis unitaria.

60 Para una composición de acuerdo con la presente divulgación, que comprende lidocaína, heparina, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, las cantidades y concentraciones, así como las molaridades resultantes, cuando sea apropiado, se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Componentes de composición preferida			
Componente	Cantidad	Concentración	Molaridad
Lidocaína	160 mg	1.33%	46 mM
Heparina	40.000 U	3.333 U/ml	
Bicarbonato de sodio	336 mg	2.8%	0.33 M
Cloruro de sodio	20 mg	0.2%	28.5 mM
Volumen total	12 ml		

Para otra composición de acuerdo con la presente divulgación, que comprende lidocaína, heparina, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, las cantidades y concentraciones, así como las molaridades resultantes, cuando sea apropiado, se muestran a continuación en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Componentes de composición preferida			
Componente	Cantidad	Concentración	Molaridad
Lidocaína	200 mg	1.53%	53 mM
Heparina	40.000 U	3.077 U/ml	
Bicarbonato de sodio	336 mg	2.58%	0.305 M
Cloruro de sodio	20 mg	0.185%	26.3 mM
Volumen total	13 ml		

Para otra composición más de acuerdo con la presente divulgación, que comprende lidocaína, heparina, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, las cantidades y concentraciones particularmente preferidas, así como las molaridades resultantes, cuando sea apropiado, se muestran a continuación en la Tabla 3.

10

Tabla 3

Componentes de composición preferida			
Componente	Cantidad	Concentración	Molaridad
Lidocaína	240 mg	1.71%	64 mM
Heparina	40.000 U	2.857 U/ml	
Bicarbonato de sodio	336 mg	2.4%	0.28 M
Cloruro de sodio	20 mg	0.17%	24.4 mM
Volumen total	14 ml		

El trastorno del tracto urinario inferior tratable mediante el uso de composiciones según la presente invención es la cistitis intersticial (CI), que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres, pero ahora también se diagnostica con mayor frecuencia en hombres. Otro trastorno del tracto urinario inferior tratable mediante el uso de composiciones y métodos según la presente invención es la cistitis inducida por radiación.

15

El polisacárido aniónico es típicamente un glicosaminoglicano. Los glicosaminoglicanos son polisacáridos abundantes naturales que tienen una carga negativa neta debido al ácido carboxílico o grupos sulfato o ambos. Aunque los solicitantes no están sujetos a esta teoría, se cree que estos polisacáridos tienen efectos protectores sobre el epitelio y contrarrestan la permeabilidad anormal del epitelio al potasio que es característica de esta afección. Los polisacáridos aniónicos incluyen ácido hialurónico, hialuronano, sulfato de condroitina, polisulfato de pentosano, sulfatos de dermatán, heparina, sulfatos de heparán y sulfatos de queratán. La heparina existe en una variedad de formas caracterizadas por diferentes grados de sulfatación. Típicamente, la heparina tiene un peso molecular de 2 kDa a 40 kDa. La heparina y el sulfato de heparán se caracterizan por unidades repetitivas de disacáridos que contienen un ácido urónico (ácido glucurónico o ácido idurónico) y glucosamina, que está N-sulfatada o N-acetilada. Los residuos de azúcar pueden ser O-sulfatados en las posiciones C-6 y C-3 y en la posición C-2 del ácido urónico. Hay al menos 32 unidades de disacárido únicas potenciales en esta clase de compuestos. Cinco ejemplos de azúcares

20

25

presentes en la heparina son: (1) ácido 2-sulfato de ácido α -L-idurónico; (2) 2-desoxi-2-sulfamino- α -D-glucosa 6-sulfato; (3) ácido β -D-glucurónico, (4) 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucosa y (5) ácido α -L-idurónico. La heparina se mide por su actividad anticoagulante específica en unidades. Como se usa en el presente documento, el término "unidades" se refiere a la actividad específica en unidades internacionales (UI) y/o unidades de farmacopea de los Estados Unidos (USP). Como se usa en el presente documento, el término "unidad USP" se refiere a la cantidad de heparina que evita que 1.0 ml de plasma de oveja citratado se coagule durante 1 hora después de la adición de 0.2 ml de CaCl_2 al 1% a 20°C en comparación con un estándar de referencia USP (definido como unidades/ml). Como se usa en este documento, el término "Unidad internacional" o "UI" se refiere a la cantidad de heparina que es activa en los ensayos según lo establecido por el Quinto estándar internacional para heparina no fraccionada (OMS-5) (definida como Unidades Internacionales/ml) (Linhardt, R.J. & Gunay, N.S. (1999) *Semin Thromb Hemost* 25, 5-16.). En algunas realizaciones, la heparina es una especie de mayor peso molecular que varía de 8.000 a 40.000 daltons. Como se usa en el presente documento, "heparinas de bajo peso molecular" se refiere a una especie de menor peso molecular (LMW) que varía de 2.000 a 8.000 daltons. También se incluyen como glicosaminoglicanos dentro del alcance de la invención el polisulfato de sodio pentosano de peso molecular que varía de 4.000 a 6.000 daltons, dalteparina, enoxaparina y similares. Las heparinas LMW se producen por hidrólisis enzimática o química controlada de heparina no fraccionada y tienen una estructura química muy similar a la heparina no fraccionada, excepto por algunos cambios que pueden haberse introducido debido al tratamiento enzimático o químico. Si bien no tiene la intención de limitar el mecanismo de acción de las composiciones de la invención, los inventores consideran que el mecanismo de acción de estos fármacos es similar al de la heparina de longitud completa. Las heparinas de bajo peso molecular generalmente se aíslan de la heparina a granel. Debido a la carga negativa de estos polisacáridos debido a la presencia de grupos sulfato y/o grupos de ácido carboxílico en ellos, se administran en forma de sales, con un catión apropiado para neutralizar las cargas negativas en los grupos ácidos. Típicamente, el catión es sodio. Sin embargo se pueden usar otros contraiones fisiológicamente tolerables que no inducen disfunciones del tracto urinario como el magnesio y el aluminio, así como sales hechas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables como, entre otras, trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, dibencilpiperidina, N-bencil- β -fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina. Estos contraiones catiónicos también se pueden usar como contraiones con reguladores aniónicos como el bicarbonato. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, generalmente no es deseable usar potasio como contraión debido a su papel en la etiología de las afecciones y síndromes que se están tratando.

Típicamente, si se administra heparina, la cantidad de heparina es de 10.000 unidades a 100.000 unidades por dosis en la composición. Preferiblemente, la cantidad de heparina en la composición es de 25.000 unidades a 60.000 unidades por dosis. Más preferiblemente, la cantidad de heparina en la composición es 40.000 unidades por dosis. La heparina se cuantifica típicamente por su actividad; para heparina purificada, hay aproximadamente 170 unidades/mg. Por lo tanto, la dosis preferible de 40.000 unidades es 235.3 mg de heparina.

Las cantidades para otros polisacáridos pueden ser elegidas de acuerdo con su actividad por un experto en la materia, como se describe más adelante.

Como se usa en este documento, la citación de lidocaína incluye todas las sales de ese anestésico que son compatibles con el pH deseado y cualquier contraión presente; la citación de lidocaína no pretende limitar la forma de sal o el contraión utilizado.

El efecto del uso de lidocaína no es solo proporcionar anestesia tópica. Se cree que el uso de lidocaína desensibiliza los nervios involucrados más allá de la duración de su actividad anestésica. La desensibilización puede revertir la hipersensibilización que ocurre en la afección que se está tratando. La hipersensibilización puede deberse a la estimulación nerviosa periférica, inflamación y/o lesión por potasio, regeneración nerviosa y crecimiento de nuevas fibras nerviosas, y/o activación central del arco reflejo sacro. Además, esta cascada puede ser promovida por interacciones con mastocitos.

Para que la lidocaína funcione correctamente, normalmente necesita estar en un entorno de pH que permita que la forma química del medicamento sea neutral, permitiendo así que la molécula atraviese las membranas y obtenga acceso a las neuronas subyacentes al epitelio de la vejiga. Para lograr este pH, se debe proporcionar un regulador para que el pH esté lo suficientemente cerca del punto isoeléctrico del anestésico elegido para asegurar que una porción suficiente de lidocaína esté presente en un estado sin carga. Una porción suficiente puede ser mínimamente del 20% al 100% en su estado sin carga y los expertos en la materia pueden usar el punto isoeléctrico del medicamento y la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular el pH mínimo de la solución para lograr la cantidad sin carga mínima del 20%. Preferiblemente, el pH de la solución es tal que al menos el 40% de la lidocaína está presente en un estado sin carga. Esta regulación se logra mediante la adición del regulador de bicarbonato, regulador Tris (Tris(hidroxiethyl)aminometano), regulador de fosfato. Un experto en la materia puede elegir el regulador que se va a seleccionar y la concentración del regulador que se va a usar para regular la composición que se va a administrar a un valor de pH cercano al punto isoeléctrico del anestésico local. El pH alcanzado por el uso del regulador está entre 7.3 y 7.7. Típicamente, cuando se usa regulador de bicarbonato, es regulador de bicarbonato de sodio.

Debido a la naturaleza inflamada y permeable del urotelio, una solución preferida sería isotónica o casi isotónica. Se sabe que las soluciones hipotónicas provocan lisis celular, particularmente de glóbulos rojos, pero otras células también pueden dañarse, lo que aumenta el daño celular en la vejiga y las capas subyacentes accesibles. Las soluciones hipertónicas pueden provocar la contracción celular, lo que puede agrandar los poros u otras uniones, lo que permite que los solutos urinarios tengan más acceso a las capas celulares subyacentes y provoquen más daños, dolor e inflamación. La adición de un componente osmolar a la composición para formar una solución isotónica o casi isotónica asegura que ninguna de estas dos posibilidades ocurra. Típicamente, el componente osmolar es cloruro de sodio al 0.9%, o algo menos, ya que los otros componentes en la solución también contribuyen a la osmolaridad de la solución y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta. Típicamente, el componente osmolar es una sal, como el cloruro de sodio, o un azúcar o una combinación de dos o más de estos componentes. El azúcar puede ser un monosacárido como la dextrosa, un disacárido como la sacarosa o la lactosa, un polisacárido como el dextrano 40, el dextrano 60 o el almidón, o un alcohol azúcar como el manitol. Debería ser obvio para los expertos en la técnica que todos los componentes de la composición contribuyen a la osmolaridad de la solución, pero para lograr una solución isotónica o casi isotónica, las contribuciones de estos componentes deben tenerse en cuenta para asegurar que el componente osmolar apropiado sea adicionado y no adicionado en exceso, lo que daría como resultado una solución hipertónica.

Como se indicó anteriormente, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros ingredientes. Es posible incluir un compuesto que permita la persistencia de la composición en la superficie de la pared de la vejiga en la composición. Un compuesto adecuado que permite la persistencia de la composición en la superficie de la pared de la vejiga es un agente gelificante activable. La adición de un agente gelificante activable que daría como resultado la formación de un gel en la superficie epitelial de la vejiga aseguraría una mejor transferencia de los fármacos activos (el anestésico y el polisacárido aniónico de recubrimiento de la vejiga) a las áreas que más los necesitan. En un caso, el agente gelificante es líquido a temperatura ambiente y luego, al instilar la vejiga, se gelifica a temperatura corporal; en otras palabras, el agente gelificante activable es un agente gelificante termorreversible. Esta característica de gelificación termorreversible se ha observado para el gel Pluronic F127, el gel Lutrol (T. Beynon et al., "Lutrol Gel: A Potential Role in Wounds?," J. Pain Symptom Manage. 26: 776-780 (2003)), polímeros que contienen NASI (N-isopropilacrilamida, etilmetacrilato, N-acriloxisuccinimida) (T.J. Gao et al., "Synthetic Thermoreversible Polymers Are Compatible with Osteoinductive Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2", Tissue Eng. 8: 429-440 (2002); T. Gao & U.H. Uludag, "Effect of Molecular Weight of Thermoreversible Polymer on in Vivo Retention of rhBMP-2", J. Biomed. Mater. Res. 57: 92-100 (2001)), soles de xiloglucano de 1-2% (S. Miyazaki et al., "Thermally Reversible Xyloglucan Gels as Vehicles for Rectal Drug Delivery", J. Control Release 4: 75-83 (1998)), copolímeros de injerto de ácido plurónico y poli(acrílico), hidrogeles de plurónico-quitosano, y un polímero [Poli(etilenglicol)-Poli(ácido láctico-ácido coglicólico)-Poli(etilenglicol)] (PEG-PLGA-PEG) polímero (P. Tyagi et al., "Sustained Intravesical Drug Delivery Using Thermosensitive Hydrogel", Pharm. Res. 21: 832-837 (2004)). En general, estos polímeros son soles a temperatura ambiente, pero forman geles a temperatura corporal, aproximadamente 37°C. Otros agentes gelificantes activables son conocidos en la técnica.

En otra alternativa más, la composición puede comprender además un agente antibacteriano o un agente antifúngico para tratar la cistitis bacteriana o fúngica. Los agentes antibacterianos adecuados incluyen, pero no se limitan a: (1) sulfonamidas tales como sulfanilamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfametizol; sulfadoxina y sulfacetamida; (2) penicilinas, tales como meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina y piperacilina; (3) una combinación de trimetoprim más sulfametoxazol; (4) quinolonas tales como ácido nalidíxico, cinoxacina, norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, pefloxacina y amifloxacina; (5) metanamina; (6) nitrofurantoína; (7) cefalosporinas tales como cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefadroxilo, cefamandol, cefoxatina, cefaclor, cefuroxima, loracarbef, cefonicida, cefotetano; ceforanida, cefotaxima, cefpodoxima proxetilo, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima y cefepima; (8) carbapenems tales como imipenem, meropenem y aztreonam; (9) aminoglucósidos tales como netilmicina y gentamicina; (10) tetraciclinas tales como tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, minociclina, doxiciclina y clortetraciclina; y (11) macrólidos tales como eritromicina, claritromicina y azitromicina. Los agentes antifúngicos incluyen anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, miconazol y flucitosina. Otros agentes antibacterianos y agentes antifúngicos adecuados son conocidos en la técnica.

En otra alternativa más, las composiciones según la presente invención pueden incluir un vasoconstrictor. El propósito de un vasoconstrictor es contraer los vasos sanguíneos localmente en o cerca del sitio de administración para asegurar que la composición tenga su efecto máximo en o cerca del sitio de administración. Un vasoconstrictor particularmente preferido es la epinefrina. Típicamente, si el anestésico es lidocaína, la proporción de epinefrina a lidocaína es de 1:1000 a 1:200.000. Preferiblemente, si el anestésico es lidocaína, la proporción de epinefrina a lidocaína es 1:100.000.

Las cantidades y concentraciones preferidas son como se describe anteriormente. Las cantidades y concentraciones particularmente preferidas se describen en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

Por consiguiente, una composición según la presente divulgación comprende:

(1) 160 mg de lidocaína por dosis unitaria;

(2) 40.000 unidades de heparina por dosis unitaria;

(3) 336 mg de bicarbonato de sodio por dosis unitaria; y

5 (4) 20 mg de cloruro de sodio por dosis unitaria;

tal que, en un volumen de dosis final de 12 ml, la lidocaína está presente a 46 mM, la heparina está presente a 3333 unidades/ml, el bicarbonato de sodio está presente a 0.33 M y el cloruro de sodio está presente a 28.5 mM.

10 Por consiguiente, otra composición según la presente divulgación comprende:

(1) 200 mg de lidocaína por dosis unitaria;

(2) 40.000 unidades de heparina por dosis unitaria;

15 (3) 336 mg de bicarbonato de sodio por dosis unitaria; y

(4) 20 mg de cloruro de sodio por dosis unitaria;

20 de modo que, en un volumen de dosis final de 13 ml, la lidocaína está presente a 53 mM, la heparina está presente a 3077 unidades/ml, el bicarbonato de sodio está presente a 0.305 M y el cloruro de sodio está presente a 26.3 mM.

Por consiguiente, otra composición según la presente divulgación comprende:

25 (1) 240 mg de lidocaína por dosis unitaria;

(2) 40.000 unidades de heparina por dosis unitaria;

(3) 336 mg de bicarbonato de sodio por dosis unitaria; y

30 (4) 20 mg de cloruro de sodio por dosis unitaria;

tal que, en un volumen de dosis final de 14 ml, la lidocaína está presente a 64 mM, la heparina está presente a 2857 unidades/ml, el bicarbonato de sodio está presente a 0.28 M y el cloruro de sodio está presente a 24.4 mM.

35 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se instilan en la vejiga, una vía de administración que se denomina administración intravesical. Típicamente, esto se realiza por cateterización. Los catéteres adecuados y los métodos para instalar los catéteres, administrar la composición y retirar los catéteres son conocidos en la técnica y no necesitan describirse más aquí. Los catéteres típicos están hechos de elástico, banda elástica, goma, vidrio, metal o plástico.

40 Por lo general, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran 3-7 veces por semana durante tres semanas o más o según sea necesario para controlar los síntomas agudos de dolor y la urgencia del tracto urinario inferior. El médico tratante puede ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento de acuerdo con la respuesta del paciente, la gravedad de los síntomas, el grado de dolor e incomodidad subjetivamente experimentado por el paciente y otros factores, como los resultados de las pruebas histológicas.

45 Adicionalmente, aún se pueden incluir otros ingredientes en las composiciones de acuerdo con la presente invención. Dichos ingredientes pueden incluir, por ejemplo, un agente colorante, un conservante, un antioxidante, un agente quelante y otros ingredientes típicamente utilizados en formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, se puede agregar un agente colorante no tóxico, no alergénico, no sensibilizante por conveniencia en la dispensación y administración de la composición. Tales agentes colorantes son bien conocidos en la técnica y se usan en muchas composiciones farmacéuticas líquidas. Ejemplos adecuados de conservantes incluyen, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal.

55 Si se requiere la esterilización de la composición, típicamente se realiza por filtración. Otros métodos de esterilización son conocidos en la técnica.

60 La formulación y la dosis exacta pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl et al., En The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, cap. 1 p. 1). Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones de órganos. Por el contrario, el médico tratante también sabría ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección por tratar, la afección general del tracto urinario, incluida la vejiga y la uretra, y la existencia de otras afecciones que afecten el tracto urinario, como infecciones, inflamación o reacciones alérgicas. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante

métodos de evaluación de pronóstico estándar, incluidos los que se describen a continuación. Además, la dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Se puede usar un programa comparable al discutido anteriormente en medicina veterinaria

5 Un método de evaluación pronóstica es la Escala de Síntomas del Paciente de Dolor Pélvico y Urgencia/Frecuencia (Escala PUF) (Parsons, et al. Urology 60: 573-578 (2002)). La escala PUF es un cuestionario autoadministrado que el paciente puede completar en menos de 5 minutos. Contiene preguntas que provocan y cuantifican la frecuencia urinaria y/o urgencia (si la hay), dolor pélvico y/o dolor asociado con la actividad sexual. El resultado es una puntuación numérica única de 0 a 35. Cuanto más alta sea la puntuación PUF, mayor será la probabilidad de que el individuo
10 tenga cistitis intersticial, una de las condiciones mencionadas anteriormente (Parsons, et al. Urology 60: 573-578 (2002)); por esta razón, la PUF puede ser útil para distinguir la cistitis intersticial de otros trastornos durante el proceso de diagnóstico.

15 Otra prueba de pronóstico que es útil es la Prueba de sensibilidad al potasio (PST). La permeabilidad epitelial de la vejiga y el potasio urinario parecen jugar un papel clave en el desarrollo de muchos casos de la enfermedad [Parsons, et al. J Urol 159: 1862-1867 (1998)]. En la vejiga sana, una capa de moco que contiene glicosaminoglicanos (GAG) forma una barrera que evita que la orina y su contenido se filtren a través del urotelio y dañen los nervios y músculos subyacentes [Lilly and Parsons, Surg Gynecol Obstet 171: 493-496 (1990)] La mayoría de las personas con CI tienen una disfunción epitelial que hace que el urotelio sea anormalmente permeable. Como resultado, se permite que
20 sustancias potencialmente dañinas en la orina se filtren a través del epitelio y penetren en el músculo de la vejiga. El potasio, que se presenta en altas concentraciones en la orina normal, no daña ni penetra un urotelio sano, pero es altamente tóxico para los tejidos, como la musculatura 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 causar su progresión. Un creciente cuerpo de datos respalda esta hipótesis. Sobre la base de este modelo de patogénesis de CI, se desarrolló la Prueba
25 de sensibilidad al potasio (PST) para evaluar la presencia de permeabilidad epitelial de la vejiga anormal. El uso de la PST se describe, por ejemplo, en 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). El PST ha sido positivo en el 78% de los pacientes con CI evaluados, lo que proporciona pruebas considerables de que la mayoría de los pacientes con CI tienen un defecto de permeabilidad urotelial y que un PST positivo es un indicador válido de la presencia de CI [Parsons, et al. Urology 57:
30 428-33 (2001); Parsons and Albo, J Urol 168: 1054-1057 (2002).

Se pueden usar otras pruebas de pronóstico para determinar la existencia y la gravedad de las condiciones descritas anteriormente. Estas pruebas son conocidas por los médicos y otros expertos en la materia.

35 Otro aspecto de la composición es un kit multipartes de dos o más componentes premedidos separados que comprende:

(1) un primer componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una solución o polvo seco que comprende un polisacárido aniónico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior como se define en la reivindicación 9;

(2) un segundo componente que comprende lidocaína como una solución o polvo seco en una cantidad suficiente para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior; y

45 (3) un tercer componente que comprende un regulador como una solución o como un polvo seco que regula la solución a un pH que asegura que una porción suficiente del anestésico de acción aguda esté presente en un estado sin carga para que la acción anestésica aguda pueda atravesar las membranas celulares, en donde el tercer componente se puede combinar opcionalmente con el segundo componente como una solución o polvo seco, y en donde el regulador tiene una capacidad reguladora al menos equivalente a la capacidad reguladora de una cantidad de bicarbonato de sodio tal que, cuando los elementos que comprenden el kit multiparte se disuelven en un líquido acuoso para
50 administración, el bicarbonato de sodio está presente a una concentración de 0.20 M a 0.45 M y en donde el pH al que está regulada la solución es de 7.3 a 7.7 y;

(4) opcionalmente, cuando los componentes primero, segundo y tercero son todos polvo seco, un cuarto componente que comprende un componente premedido de diluyente líquido;

(5) opcionalmente, un quinto componente premedido que comprende un componente osmolar como se define en la reivindicación 9; en donde el quinto componente premedido puede combinarse opcionalmente con cualquiera de los otros componentes si es estable; y

60 (6) opcionalmente, un sexto componente premedido que comprende uno o más de los siguientes en cualquier combinación:

(a) un compuesto que permite la persistencia de la composición en la superficie del epitelio de la vejiga como se define en la reivindicación 9;

(b) un agente antibacteriano;

(c) un agente antifúngico; y

5 (d) un vasoconstrictor; en donde el sexto componente premedido puede combinarse opcionalmente con cualquiera de los otros componentes si es estable; en donde el kit multiparte se combina para producir una composición que es una formulación intravesical para la instilación de la vejiga.

10 El tercer componente se puede también combinar con el segundo componente ya sea como una solución o polvo seco. Si todos los componentes son polvo seco, se proporcionará un componente adicional previamente diluido de diluyente líquido (por ejemplo, agua estéril) para la reconstitución inmediata en el punto de atención.

15 El quinto componente (componente osmolar) también se puede combinar con el primer, segundo o tercer componente como una solución o polvo seco. Si todos los componentes son polvo seco, se proporcionará un componente adicional previamente diluido de diluyente líquido (por ejemplo, agua estéril) para la reconstitución inmediata en el punto de atención.

20 De manera similar, el sexto componente, si está presente, también se puede combinar con el primer, segundo o tercer componente como una solución o polvo seco. Si todos los componentes son polvo seco, se proporcionará un componente adicional previamente diluido de diluyente líquido (por ejemplo, agua estéril) para la reconstitución inmediata en el punto de atención.

25 En otro aspecto de la invención, el kit multiparte contendrá componentes de las formulaciones descritas anteriormente, ya sea como componentes separados nuevos o combinados con componentes preexistentes. Es obvio para los expertos en la técnica que los componentes solo se pueden combinar en el kit si son estables y no reaccionan entre sí.

30 Las concentraciones y cantidades de componentes del kit multiparte son como se describieron anteriormente cuando los elementos que comprenden el kit multiparte se disuelven en agua u otro fluido acuoso para administración. También, la cantidad de anestésico de acción aguda lidocaína que está presente en una dosis unitaria es tal como se describió anteriormente. De manera similar, la cantidad de polisacárido aniónico como la heparina que está presente en una dosis unitaria tal como se describió anteriormente. También de manera similar, la cantidad de regulador tal como el regulador de bicarbonato de sodio que está presente en una dosis unitaria es como se describió anteriormente. Si el componente osmolar está presente, la cantidad del componente osmolar como el cloruro de sodio que está presente en una dosis unitaria es tal como se describió anteriormente.

40 En un kit de acuerdo con la presente invención, los componentes se proporcionan típicamente como sales de sodio o calcio, si los componentes son sales, tales como heparina de sodio o el componente osmolar como cloruro de sodio. El sodio es compatible con los tejidos y servirá para desplazar o desplazar parcialmente el potasio ligado, que es muy nocivo para los tejidos que causan contracciones del músculo liso, y desencadena neuronas que causan sensaciones de dolor y urgencia si se produce el acceso a los tejidos subyacentes de la vejiga. A pesar de la teoría, las sales de potasio de los componentes son contrarias a la invención debido a la naturaleza nociva del potasio en los tejidos de la vejiga dañados y las capas subsidiarias.

45 El kit puede estar compuesto de componentes previamente medidos en dos o más viales separados. Alternativamente, los componentes premedidos pueden empaquetarse en una jeringa precargada en combinación con uno o más viales precargados o una jeringa precargada con dos compartimentos que se pueden mezclar juntos justo antes de la instilación de la vejiga. En una realización, los componentes están en un compartimento y se proporciona un segundo compartimento de agua estéril para la disolución en el punto de atención. En otra realización, uno o más componentes de la composición se disuelven en el agua en un compartimento y los componentes restantes se secan en otro compartimento y se combinan juntos antes de su uso. En una realización, la jeringa precargada tiene dos compartimentos separados por una membrana no permeable en el medio que se rompe justo antes de la instilación permitiendo que se mezclen todos los componentes. Para facilitar su uso, el kit también puede contener una jeringa y/o un catéter. Debería ser obvio para los expertos en la técnica que solo los componentes que son estables en solución o como componentes secos deben combinarse entre sí en el kit.

60 En este kit, el compuesto que permite la persistencia de la composición en la superficie del epitelio de la vejiga es típicamente un agente gelificante activable. El agente gelificante activable es como se describe anteriormente. Los agentes gelificantes activables particularmente preferidos son los agentes gelificantes termorreversibles. Estos incluyen gel Pluronic F127, gel Lutrol, polímeros que contienen NASI (N-isopropilacrilamida, metacrilato de etilo, N-acriloxisuccinimida), soles de xiloglucano de 1-2%, copolímeros de injerto de plurónico y poli(ácido acrílico), hidrogeles de plurónico-quitosano, y un polímero [Poli(etilenglicol)-Poli(ácido láctico-ácido coglicólico)-Poli(etilenglicol)] (PEG-PLGA-PEG).

65 De manera similar, el agente antibacteriano, el agente antifúngico y el vasoconstrictor son como se describieron anteriormente.

El kit puede estar compuesto de componentes previamente medidos en dos o más viales separados. Alternativamente, los componentes premedidos pueden empaquetarse en una jeringa precargada en combinación con uno o más viales precargados o una jeringa precargada con dos compartimentos que se pueden mezclar juntos justo antes de la instilación de la vejiga. En una realización, los componentes están en un compartimento y se proporciona un segundo compartimento de agua estéril para la disolución en el punto de atención. En otra realización, uno o más componentes de la composición se disuelven en el agua en un compartimento y los componentes restantes se secan en otro compartimento y se combinan juntos antes de su uso. En una realización, la jeringa precargada tiene dos compartimentos separados por una membrana no permeable en el medio que se rompe justo antes de la instilación permitiendo que se mezclen todos los componentes. Para facilitar su uso, el kit también puede contener una jeringa y/o un catéter. Debería ser obvio para los expertos en la técnica que solo los componentes que son estables en solución o como componentes secos deben combinarse entre sí en el kit.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar, mejorar o prevenir" se refieren a cualquier mejora detectable, ya sea subjetiva u objetiva, en el trastorno del tracto urinario inferior del sujeto al que se administra la composición. Por ejemplo, los términos "tratar, mejorar o prevenir" pueden referirse a una mejora determinada por la escala PORIS, la escala PUF o cualquier componente de esas escalas; reducción del dolor; reducción de la frecuencia urinaria; reducción de la urgencia urinaria; reducción del requerimiento de administración de narcóticos; reducción de la incontinencia; reducción de la permeabilidad anormal del urotelio al potasio; o mejora en más de uno de estos parámetros. Los términos "tratar, mejorar o prevenir" no establecen ni implican una cura para la afección subyacente del tracto urinario inferior.

En general, cuando una composición de acuerdo con la presente invención se usa en métodos de tratamiento, el método comprende la etapa de administrar la composición de acuerdo con la presente invención a un sujeto con un trastorno del tracto urinario inferior diagnosticado o con uno o más síntomas de dolor, urgencia urinaria, frecuencia urinaria o incontinencia en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior.

En general, cuando se usa un kit multiparte de acuerdo con la presente invención en métodos de tratamiento, el método de tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior comprende los pasos de combinar los componentes previamente medidos del kit y luego administrar a un sujeto con un trastorno del tracto urinario inferior diagnosticado o con uno o más síntomas de dolor, urgencia urinaria, frecuencia urinaria o incontinencia, una cantidad de la composición producida por el paso de combinar los componentes premedidos del kit suficientes para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior. El kit premedido y sus componentes y su composición son como se describieron anteriormente.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos (referencias). Estos ejemplos se incluyen con fines ilustrativos y son solo de referencia.

Ejemplo 1

Se trata de dos estudios en pacientes con síntomas de dolor pélvico y urgencia. La gravedad de los síntomas del paciente se determina mediante el cuestionario PUF, el Dolor Pélvico, el Cuestionario de Urgencia/Frecuencia. Los pacientes fueron tratados por una instilación intravesical de las formulaciones descritas a continuación y luego se evaluó la eficacia terapéutica en 30 minutos a 1 hora mediante el cuestionario PORIS como se muestra en la Figura 1, Valoración General del Paciente para la Mejora de los Síntomas. Los pacientes fueron seguidos las 24 horas después del tratamiento y se les preguntó acerca de la duración del beneficio, si lo hubiera, del tratamiento.

La composición de las formulaciones se proporciona en la Tabla 4 a continuación. Las formulaciones de HB-160 mg y LB-160 mg se especifican como parte de la divulgación actual.

Tabla 4

Componente	HB-160 mg	LB-160 mg	LB-80 mg
Lidocaína HCl	46 mM (160 mg)	37 mM (160 mg)	18.5 mM (80 mg)
Heparina sódica	3.333 u/ml	2.666 u/ml	2.666 u/ml
Bicarbonato de sodio	0.33 M	0.20M	0.20 M
Cloruro de sodio**	28.5 mM	77.5 mM	77.5 mM
Volumen total	12 ml	15 ml	15 ml

** El cloruro de sodio se proporciona como un componente separado, sin embargo, nótese que las sales de bicarbonato y heparina también proporcionan iones de sodio adicionales y la sal aniónica de la lidocaína proporciona heparina e iones de cloruro adicionales y este "cloruro de sodio" adicional no está corregido en la tabla.

En el primer estudio, dos grupos de pacientes fueron tratados con dos formulaciones diferentes. Uno designado aquí como regulador bajo con 80 mg de lidocaína, LB-80 mg, y el otro regulador bajo con 160 mg de lidocaína, LB-160 mg que proporciona esta invención. Después de una instilación de LB-80 mg, 35 de 47 pacientes, el 75% experimentó un alivio inmediato significativo tanto del dolor como de la urgencia, según lo definido por una mejora del 50% o mayor "moderadamente mejorada" en la escala PORIS. En otra sección de este estudio, 33 de 35 pacientes, el 94%, experimentaron un alivio inmediato significativo tanto del dolor como de la urgencia, según lo definido por una mejora del 50% o mayor "moderadamente mejorada" en la escala PORIS. Se utilizó una llamada telefónica de seguimiento para controlar la duración del efecto en pacientes que habían recibido una instilación de LB-160 mg, y el 50% de estos pacientes experimentaron al menos 4 horas de alivio de los síntomas.

En el segundo estudio, la formulación, HB-160 mg proporcionada por esta invención, se probó en 26 pacientes. De los pacientes tratados con HB-160 mg, la mayoría tenía síntomas bastante severos de dolor y/o urgencia con 15/26 (58%) con puntajes PUF >20; todos los pacientes tuvieron puntajes PUF mayores a 15. Como se muestra en la Figura 2, el 100% de los pacientes experimentaron un alivio inmediato significativo tanto del dolor como de la urgencia según lo definido por una mejora del 50% o mayor "moderadamente mejorada" en la escala PORIS. Notablemente, 6 pacientes estuvieron en uso crónico de narcóticos por más de 6 meses, y 4/6 de estos pacientes experimentaron un alivio del 100% en la escala PORIS y los 2/6 restantes experimentaron un alivio del 75% en la escala PORIS. Por el contrario, la formulación de LB-160 mg solo ha proporcionado un beneficio limitado o nulo para esta clase severa de pacientes que experimentan dolor pélvico crónico intenso, urgencia y frecuencia.

Al parecer, la diferencia entre el 94% de los pacientes que experimentan una "mejora moderada" con la formulación de LB-160 mg frente al 100% de los pacientes que experimentan una "mejora moderada" con el HB-160 mg puede parecer un aumento menor en la eficacia. Sin embargo, como se muestra en la Figura 3, la distribución de las puntuaciones de PORIS se desplazó significativamente a la derecha con un valor de P estadísticamente significativo de 0.009, con casi el 80% de los pacientes tratados con HB-160 mg experimentando una mejora del 100% en los síntomas, lo que significa que sus síntomas han desaparecido. Por el contrario, en solo un poco más del 40% de los pacientes tratados con LB-160 mg habían desaparecido sus "síntomas", lo que demuestra que HB-160 mg había duplicado la proporción de pacientes en la clase de síntomas de mejora del 100%. Adicionalmente todos los pacientes tratados, incluso los pacientes con cistitis intersticial (CI) grave, experimentaron algún beneficio ya que no había pacientes en la clase de síntomas "peor", "no mejor" o "ligeramente mejorada" con un equivalente "ligeramente mejorado" al 25% de mejoría de los síntomas combinados de dolor y urgencia.

Otra diferencia significativa entre HB-160 mg y LB-160 mg fue en la duración del alivio experimentado por los pacientes. Los pacientes fueron seguidos 24-48 horas después de su tratamiento y se les preguntó sobre la duración del alivio de los síntomas de dolor y/o urgencia. Como se mencionó anteriormente, la duración promedio del alivio para los pacientes tratados con LB-160 mg fue de 4 horas, sin embargo, la distribución del alivio de los pacientes se representa gráficamente en la Figura 3 y aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con LB-160 mg solo experimentaron 1-4 horas de alivio que no es dramáticamente más largo que la vida media del componente anestésico lidocaína que tiene una vida media de 1.5 horas. En contraste, los pacientes tratados con HB-160 mg experimentaron una duración promedio de beneficio significativamente mayor de 7 horas. Solo una minoría de estos pacientes, aproximadamente el 15% experimentó 1-4 horas de alivio, lo cual es muy diferente del 50% de los pacientes tratados con LB-160 mg.

Ejemplo 2

Se realizó un pequeño estudio sobre otra modificación de la formulación denominada HB-200 mg. La dosis total de lidocaína por tratamiento se incrementó a 200 mg y la cantidad total de los otros componentes se alteró como se muestra en la siguiente tabla 5. Un total de 15 pacientes con síntomas significativos de dolor pélvico y urgencia recibieron el HB-200 mg de solución a través de una instilación intravesical. Los 15 pacientes experimentaron una reducción significativa en sus síntomas de dolor y urgencia, sin embargo, un paciente experimentó un leve dolor de cabeza, que es un efecto secundario de los niveles sistémicos elevados de lidocaína. Esto no fue grave y fue fácilmente reversible al reducir la dosis de lidocaína.

Tabla 5

Componente	HB-200 mg	HB-160 mg	LB-160 mg	LB-80 mg
Lidocaína HCl	53 mM (200 mg)	46 mM (160 mg)	37 mM (160 mg)	18.5 mM (80 mg)
Heparina sódica	3.076 u/ml	3.333 u/ml	2.666 u/ml	2.666 u/ml
Bicarbonato de sodio	0.30 M	0.33 M	0.20M	0.20 M
Cloruro de sodio**	26.3 mM	28.5 mM	77.5 mM	77.5 mM
Volumen Total	13 ml	12 ml	15 ml	15 ml

Ventajas de la invención

5 Los kits y las composiciones mejoradas de acuerdo con la presente invención proporcionan una forma mejorada de tratar una serie de afecciones crónicas difíciles de tratar del tracto urinario inferior que afectan a un gran número de personas, muchas de las cuales no han sido diagnosticadas adecuadamente. Estos kits y las composiciones mejoradas están dirigidas a resolver la base fisiopatológica de las afecciones al reducir la permeabilidad anormal del epitelio de la vejiga y también desensibilizar la actividad de los nervios involucrados en la afección. Se pueden usar junto con otras terapias para síntomas como el dolor, si se desea, no causan efectos secundarios significativos y son bien tolerados.

10 Además, el uso de kits y composiciones mejoradas de acuerdo con la presente invención proporciona alivio rápido y no requiere períodos de tiempo prolongados, tales como varios meses, para proporcionar alivio. Esto es particularmente importante y proporciona una clara ventaja sobre los métodos de tratamiento anteriores.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que es una formulación intravesical para la instilación en vejiga para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior seleccionado del grupo que consiste en cistitis intersticial y cistitis inducida por radiación que comprende:
- 10 (a) un polisacárido aniónico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior, en donde el polisacárido aniónico se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, hialuronano, sulfato de condroitina, polisulfato de pentosano, sulfatos de dermatán, heparina, sulfatos de heparán, y sulfatos de queratán;
- 15 (b) lidocaína en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior;
- 20 (c) un regulador que regula la solución a un pH que asegura que una porción suficiente de la lidocaína esté presente en un estado sin carga para que la lidocaína pueda atravesar las membranas celulares, en donde el regulador se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, regulador de fosfato y regulador Tris, y el regulador está presente en una cantidad tal que el regulador tiene una capacidad reguladora al menos equivalente a la capacidad reguladora de una cantidad de bicarbonato de sodio tal que, cuando la formulación se disuelve en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio está presente a una concentración de 0.20 M a 0.45 M, y en donde el pH al que está regulada la solución es de 7.3 a 7.7;
- 25 (d) opcionalmente, un componente osmolar que proporciona una solución isotónica o casi isotónica compatible con células y sangre humanas, en donde el componente osmolar se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60 y manitol; y
- 30 (e) opcionalmente, un componente adicional que comprende uno o más de los siguientes en cualquier combinación:
- (i) un compuesto que permite la persistencia de la composición a la superficie del epitelio de la vejiga en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior, en donde el compuesto que permite la persistencia de la composición a la superficie del epitelio de la vejiga es un agente gelificante termorreversible;
- 35 (ii) un agente antibacteriano en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior;
- (iii) un agente antifúngico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior; y
- 40 (iv) un agente vasoconstrictor en una cantidad suficiente para tratar o mejorar el trastorno del tracto urinario inferior.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el polisacárido aniónico es heparina, y en donde la cantidad de heparina en la composición farmacéutica es de 10.000 unidades a 100.000 unidades por dosis unitaria de la composición.
- 45 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la cantidad de heparina en la composición farmacéutica es de 25.000 unidades a 60.000 unidades por dosis unitaria de la composición.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el regulador es regulador de bicarbonato de sodio.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el regulador es regulador de fosfato.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde el regulador es regulador Tris.
- 50 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la cantidad de lidocaína en la composición es tal que una dosis unitaria contiene 160 mg a 240 mg de lidocaína.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el pH al que está regulada la solución es de 7.4 a 7.5.
- 55 9. Un kit multiparte de dos o más componentes premedidos separados que comprende:
- (a) un primer componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una solución o polvo seco que comprende un polisacárido aniónico en una cantidad suficiente para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior seleccionado del grupo que consiste en cistitis intersticial y cistitis inducida por radiación, en donde el polisacárido aniónico se selecciona del grupo que consiste en ácido hialurónico, hialuronano, sulfato de condroitina, polisulfato de pentosano, sulfatos de dermatán, heparina, sulfatos de heparán y sulfatos de queratán;
- 60 (b) un segundo componente que comprende lidocaína como una solución o polvo seco en una cantidad suficiente para tratar o mejorar un trastorno del tracto urinario inferior; y
- 65

- 5 (c) un tercer componente que comprende un regulador, ya sea como una solución o como un polvo seco que regula la solución a un pH que asegura que una porción suficiente de la lidocaína esté presente en un estado sin carga para que la lidocaína pueda atravesar las membranas celulares, en donde el tercer componente se puede combinar opcionalmente con el segundo componente como una solución o polvo seco, y en donde el regulador se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, regulador de fosfato y regulador Tris, y el regulador está presente en una cantidad de modo que el regulador tenga una capacidad de regulación al menos equivalente a la capacidad de regulación de una cantidad de bicarbonato de sodio de tal manera que, cuando la formulación se disuelva en un líquido acuoso para administración, el bicarbonato de sodio esté presente en una concentración de 0.20 M a 0.45 M y en donde el pH al que está regulada la solución es de 7.3 a 7.7;
- 10 (d) opcionalmente, cuando el primer, segundo y tercer componentes son todos polvo seco, un cuarto componente que comprende un componente premedido de diluyente líquido;
- 15 (e) opcionalmente, un quinto componente premedido que comprende un componente osmolar en donde el componente osmolar se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, dextrosa, dextrano 40, dextrano 60 y manitol; en donde el quinto componente premedido puede combinarse opcionalmente con cualquiera de los otros componentes si es estable; y
- 20 (f) opcionalmente, un sexto componente premedido que comprende uno o más de los siguientes en cualquier combinación:
- 25 (i) un compuesto que permite la persistencia de la composición a la superficie del epitelio de la vejiga, en donde el compuesto que permite la persistencia de la composición a la superficie del epitelio de la vejiga es un agente gelificante termorreversible;
- (ii) un agente antibacteriano;
- (iii) un agente antifúngico; y
- 30 (iv) un vasoconstrictor; en donde el sexto componente premedido puede combinarse opcionalmente con cualquiera de los otros componentes si es estable;
- 35 en donde el kit multiparte se combina para producir una composición que es una formulación intravesical para la instilación de la vejiga.
10. El kit multiparte de la reivindicación 9, en donde el polisacárido aniónico es heparina, y en donde la cantidad de heparina en el kit multiparte es de 10.000 unidades a 100.000 unidades por dosis unitaria.
- 40 11. El kit multiparte de la reivindicación 10, en donde la cantidad de heparina en el kit multiparte es de 25.000 unidades a 60.000 unidades por dosis unitaria.
12. El kit multiparte de la reivindicación 9 en donde el regulador es regulador de bicarbonato de sodio.
- 45 13. El kit multiparte de la reivindicación 9 en donde el regulador es regulador de fosfato.
14. El kit multiparte de la reivindicación 9 en donde el regulador es regulador Tris.
- 50 15. El kit multiparte de la reivindicación 9, en donde la cantidad de lidocaína en el kit multiparte es tal que una dosis unitaria contiene 160 mg a 240 mg de lidocaína.
16. El kit multiparte de la reivindicación 9, en donde el kit está empaquetado en dos o más compartimentos.
- 55 17. El kit multiparte de la reivindicación 16, en donde los compartimentos son dos o más viales, uno o más viales y una jeringa precargada, o una jeringa precargada con dos compartimentos y una membrana/tapón no permeable en el medio que se rompe/mueve justo antes de la instilación permitiendo que todos los componentes se mezclen.
18. El kit multiparte de la reivindicación 9, en donde el pH al que está regulada la solución es de 7.4 a 7.5.

CUESTIONARIO DE PORIS

CALIFICACIÓN GENERAL DE PACIENTE DE MEJORA DE SÍNTOMAS

Por favor marque la categoría que **MEJOR** describe su condición **HOY** en **COMPARACIÓN** con su condición **ANTES** de haber iniciado el medicamento en estudio

1. Por favor marque la categoría que mejor describe el **CAMBIO GENERAL** en **DOLOR** asociado con su dolor pélvico desde el inicio del medicamento en estudio. (Marque una casilla)

Peor
 No mejor (0% de mejora)
 Ligeramente mejorado (25% de mejora)
 Moderadamente mejorado (50% de mejora)
 Muy mejorado (75% de mejora)
 Síntomas desaparecidos (100% de mejora)
 No aplica

2. Por favor marque abajo la categoría que mejor describe el **CAMBIO GENERAL** en **URGENCIA** o presión para orinar asociado con su vejiga desde el inicio del medicamento en estudio. (Marque una casilla)

Peor
 No mejor (0% de mejora)
 Ligeramente mejorado (25% de mejora)
 Moderadamente mejorado (50% de mejora)
 Muy mejorado (75% de mejora)
 Síntomas desaparecidos (100% de mejora)
 No aplica

3. Considerando su respuesta a los artículos 1 y 2, por favor marque abajo la categoría que mejor describe el **CAMBIO GENERAL** en su problema **COMPARADO A ANTES HABER EMPEZADO** el medicamento en estudio. (Marque una casilla)

Peor
 No mejor (0% de mejora)
 Ligeramente mejorado (25% de mejora)
 Moderadamente mejorado (50% de mejora)
 Muy mejorado (75% de mejora)
 Síntomas desaparecidos (100% de mejora)
 No aplica

Figura 1

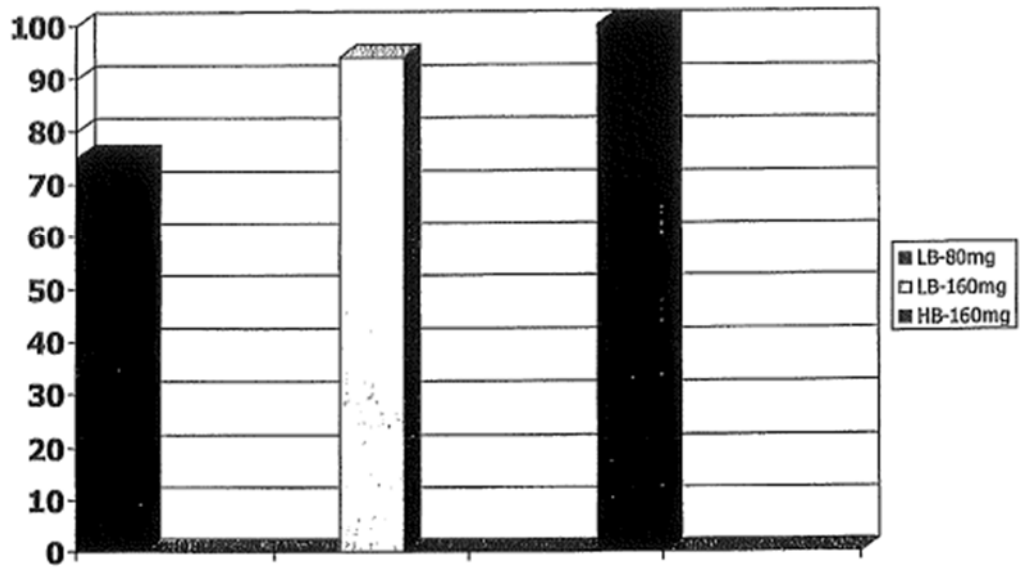


Figura 2

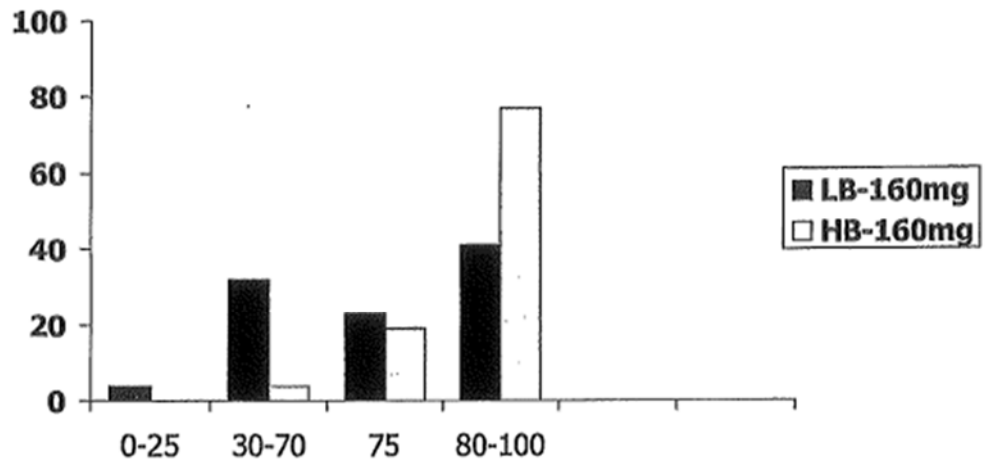


Figura 3

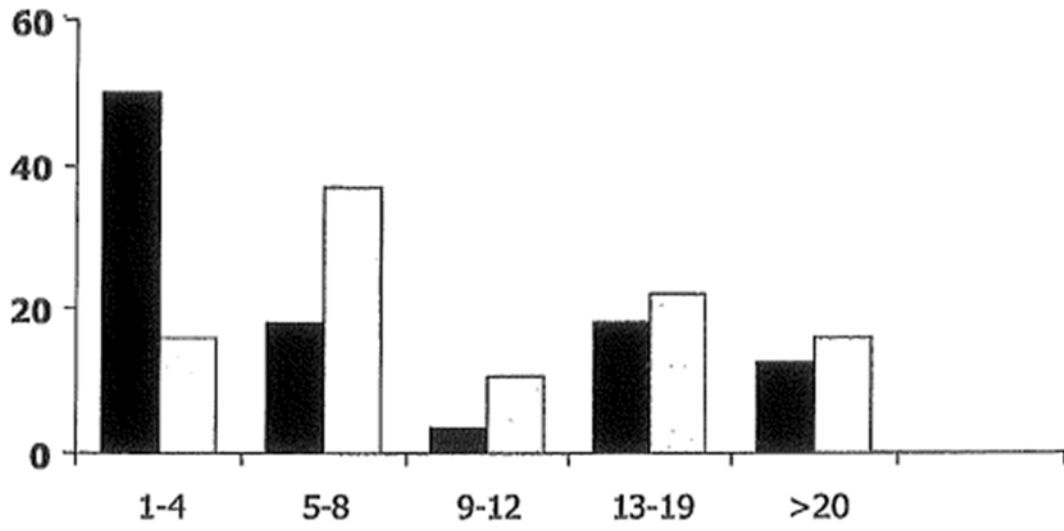


Figura 4