

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 059**

51 Int. Cl.:

A61K 31/737 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2017 E 17173817 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3400950**

54 Título: **Composición de instilación de la vejiga que contiene sulfato de condonitina (20 mg/ml), ácido hialurónico (16 mg/ml) y buffer de fosfato (pH 6,1 a 7,9) con mayor estabilidad de almacenamiento para el tratamiento de la cistitis**

30 Prioridad:

12.05.2017 EP 17000820

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

24.06.2020

73 Titular/es:

**FARCO-PHARMA GMBH (100.0%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE**

72 Inventor/es:

MEIER, ANDREAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 769 059 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de instilación de la vejiga que contiene sulfato de condonitina (20 mg/ml), ácido hialurónico (16 mg/ml) y buffer de fosfato (pH 6,1 a 7,9) con mayor estabilidad de almacenamiento para el tratamiento de la cistitis

5 La presente invención se refiere al campo médico-terapéutico del tratamiento de, preferiblemente, enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de la cistitis tal como la cistitis intersticial.

10 En particular, la presente invención se refiere a una composición, en particular a una composición farmacéutica que se adecua, en particular, para el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de preferiblemente enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de la cistitis. De igual manera, la presente invención se refiere también a un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación que contiene la composición de acuerdo con la invención. La presente invención se refiere también a una unidad de envasado que contiene el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación de acuerdo con la invención, así como a un kit que contiene el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación según la invención, la composición según la invención, así como un dispositivo de instilación susceptible de ser conectado al dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación.

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

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

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

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

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

35 El espectro diagnóstico de la cistitis intersticial comprende, junto al protocolo de micción y el diario del dolor con VAS (siglas alemanas de escala análoga visual), así como el estudio bacteriológico para descartar una infección de las vías urinarias y la citología de la orina para descartar un carcinoma in situ y la cistoscopia a realizar con anestesia con biopsia eventualmente simultánea.

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

45 Según los sondeos más recientes, la frecuencia de la enfermedad tiende a aumentar. Pacientes en los que se manifiesta la enfermedad son la mayoría de las veces de una edad media. La enfermedad se presenta en proporción más frecuentemente en el caso de las mujeres que en el caso de los hombres. Un motivo de ello puede considerarse la anatomía de la mujer, cuyas uretras son más cortas que las del hombre. Esto conduce a una propensión más elevada con respecto a infecciones ascendentes del tracto urinario. En el caso de mujeres con infecciones repetidas (recidivas) del tracto urinario, la mucosa de la vejiga está dañada en mayor medida. Esta irritación constante puede conducir a la cistitis intersticial no bacteriana, en particular crónica. La cistitis intersticial es diagnosticada, por consiguiente, predominantemente en el caso de mujeres, pero también pueden estar afectados por la enfermedad los hombres.

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

- necesidad de orinar elevada;
 - micción frecuente;
 - dolores de la pelvis, del abdomen inferior y del perineo;
 - presión pélvica;
- 5 - dolores con la micción, unidos con la contribución de cantidades más bajas de orina;
- dolor fuerte durante y tras el coito;
 - sensación de dolor ardiente;
 - grandes problemas para dormir toda la noche por dolores;
 - sangre en la orina.
- 10 Por consiguiente, los síntomas principales de la cistitis intersticial son una pérdida de la capacidad de la vejiga con dolores dependientes del llenado y necesidad de orinar frecuente y masiva. Se habla también de la triada: "frequency, urgency, pain" (frecuencia, urgencia, dolor).
- Los síntomas antes mencionados de la cistitis intersticial pueden aumentar, p. ej., debido a una sensibilidad al dolor reforzada o a factores físicos. Se mostró una alteración de la composición de la capa de glicosaminoglicano y estudios inmunohistoquímicos muestran entre otras cosas una coloración reducida de sulfato de condroitina.
- 15 Sin querer unirse a teoría alguna, la aparición y el desarrollo de la cistitis intersticial puede explicarse tal como sigue: a través de los huecos de la capa protectora de la mucosa de la vejiga, la denominada capa de glicosaminoglicano, las bacterias, monocristales, proteínas y/o componentes nocivos disueltos de la orina, tal como urea, acceden directamente a las capas más profundas de la mucosa de la vejiga y provocan allí un daño ulterior.
- 20 Mediante el daño de la mucosa de la vejiga y mediante la inflamación crónica resultante se llega a procesos de reparación que con frecuencia van acompañados de una cicatrización. Esto puede conducir a una elasticidad limitada la pared de la vejiga y a una pérdida creciente de la capacidad volumétrica de la vejiga urinaria. En el estadio tardío de la cistitis intersticial puede producirse una vejiga fibrosa, y puede necesitarse una eliminación quirúrgica de la vejiga en determinadas circunstancias. Por lo tanto, tiene gran importancia una detección temprana
- 25 y un tratamiento para evitar el estadio tardío de la cistitis intersticial.
- La causa principal de la cistitis intersticial es el daño de la mucosa de la vejiga. La mucosa de la vejiga está protegida mediante una capa protectora que contiene, entre otras cosas, ácido hialurónico, frente a microorganismos, sustancias que provocan cáncer y otras sustancias dañinas que existen en la orina. Esta capa protectora, la cual se denomina también capa de glicosaminoglicano (capa GAG) y que, junto al ácido hialurónico, contiene también sulfato de condroitina, heparina y polifosfato de pentosano como componentes importantes, es extremadamente hidrófila y forma por así decirlo una "película de agua" y, por consiguiente, una barrera física
- 30 adicional también frente a sustancias dañinas en la orina.
- En caso de pacientes con cistitis y, en particular, con cistitis intersticial existen defectos en esta capa protectora de la mucosa de la vejiga. Especialmente se ha detectado una pérdida de ácido hialurónico.
- 35 Otras causas de la cistitis intersticial pueden ser, p. ej., reacciones autoinmunitarias, que se vuelven contra las propias células propias del cuerpo en la vejiga, o infecciones bacterianas crónicas anteriores.
- Los síntomas típicos de la cistitis intersticial son micción frecuente, necesidad de orinar más intensa, así como en algunos casos también una micción incontrolada (incontinencia urinaria) y sangre en la orina. El dolor fuerte se desarrolla sobre todo en caso de vejiga llena, típicamente hay disminución de la sensación del dolor tras la micción.
- 40 Otras características son dolores de la pelvis, del abdomen inferior y del perineo, presión de la pelvis, así como dolores en la micción, ligadas con que la orina solo puede liberarse gota a gota. También durante y tras el coito se producen dolores con frecuencia fuertes. Las molestias de los pacientes implican en no pocos casos un sufrimiento tan enorme que se requieren también procedimientos quirúrgicos hasta la cistectomía.
- 45 Para diagnosticar la cistitis intersticial es importante que puedan descartarse otras enfermedades de la vejiga con síntomas similares. En una primera etapa hay que aclarar si el paciente tiene dolores por una operación anterior (por ejemplo, en el abdomen inferior), si la inflamación de la vejiga se produjo por una radioterapia o quimioterapia o si existieron o existen infecciones repetidas, con recidiva. A continuación, ha de investigarse si pueden descartarse enfermedades ginecológicas, neurológicas, psiquiátricas y/o reumáticas. Además, deben descartarse molestias de la columna vertebral y alergias.

En el contexto del estudio o diagnóstico de la cistitis intersticial puede realizarse por ejemplo en un laboratorio un cultivo de orina y un estudio de los componentes celulares en la orina (citología de la orina). En el caso de pacientes femeninos debe realizarse un frotis vaginal para excluir enfermedades de transmisión sexual.

5 La sensibilidad al dolor se eleva a través de un estudio táctil de la vagina. En caso de pacientes masculinos, para excluir una inflamación originada por bacterias de la próstata se realiza un cultivo bacteriano del eyaculado. Para descartar un carcinoma de próstata se determina el valor del marcador tumoral específico de la próstata (PSA = antígeno prostático específico). A través de una ecografía se determina la orina residual y se descarta un crecimiento de la próstata hacia la vejiga.

10 Un estudio ulterior puede realizarse también a través de una endoscopia de la vejiga (cistoscopia). La endoscopia de la vejiga puede realizarse con anestesia. Indicios típicos de la cistitis intersticial, que pueden manifestarse por medio de la cistoscopia, son un crecimiento aumentado de vasos sanguíneos en la mucosa de la vejiga, acumulaciones de líquido en la mucosa, estallamiento de la mucosa (glomérulos), hemorragias puntiformes tras la expansión de la vejiga con presión mediante relleno con agua (hidrodistensión) así como en caso de aproximadamente 10 a 20% de los pacientes indicios de úlceras de vejiga (úlceras de Hunner).

15 En caso de la cistitis intersticial, los pacientes sienten ya en caso de cantidades de orina reducida una fuerte necesidad de orinar, se reduce su capacidad de vejiga. Por tanto, para el diagnóstico de la cistitis intersticial puede realizarse la determinación del volumen de relleno máximo y a continuación una medición de la capacidad de la vejiga comparativa (cistometría).

20 Estudios de la cistitis intersticial muestran que el epitelio de la vejiga o bien el urotelio de la vejiga urinaria es deficiente en caso de existir una cistitis. Esta debilitación contribuye a los síntomas clínicos de la cistitis intersticial de manera esencial.

En cuanto a la terapia de la cistitis intersticial no hay entonces hasta el momento actual ni un remedio, ni un método de tratamiento que sea eficaz para todos los pacientes.

25 Así se conoce en el estado de la técnica una composición a base de polisulfato de pentosano sódico. Se parte del hecho de que el modo de acción consiste en la reparación de una pared de la vejiga delgada o dañada. Los resultados no son siempre satisfactorios.

También antidepresivos, tales como antidepresivos tricíclicos, han resultado en cierta manera eficaces para el alivio de dolores y frecuencia de micción en caso de la cistitis intersticial. En el caso de la cistitis intersticial estos medicamentos se utilizan, sin embargo, solo debido a sus propiedades que alivian el dolor.

30 Otros fármacos orales comprenden agentes antiinflamatorios, antiespasmódicos, antihistamínicos y agentes relajantes musculares. Medicamentos de este tipo pueden aliviar la enfermedad, sin embargo solo en determinada medida. Por regla general, con estos medicamentos no es posible un éxito de la terapia enérgico.

35 Además, pueden realizarse instilaciones de la vejiga con determinadas sustancias. De ese modo puede realizarse una dilatación de la vejiga, llenándose con agua la vejiga con anestesia general para la dilatación. Esto pertenece concretamente de manera prioritaria al procedimiento de diagnóstico para la cistitis intersticial, sin embargo también puede utilizarse de manera terapéutica.

40 Además de ello, la vejiga puede rellenarse directamente con DMSO (dimetilsulfóxido) como fármaco. Éste debe actuar de manera antiinflamatoria y, por consiguiente, reducir los dolores. DMSO puede mezclarse con esteroides, heparina y otras sustancias constitutivas para obtener un "cóctel para la vejiga". Sin embargo, los efectos secundarios son a menudo altos.

Otras instilaciones de la vejiga, por ejemplo, utilizando oxiclorseno de sodio, son muy dolorosas en su mayor parte y requieren anestesia general. El nitrato de plata se utiliza raras veces y se considera una terapia anticuada.

45 Otros métodos de tratamiento, tal como una alimentación controlada en la que se evitan determinados alimentos, especialmente alimentos ácidos, picantes, pueden aliviar solo mínimamente la gravedad de los síntomas. La cistitis intersticial puede agravarse también por fumar, tomar café o té y bebidas alcohólicas.

Técnicas de autoayuda pueden mejorar la calidad de vida en medida reducida y pueden reducir la incidencia y gravedad de ataques. A ellas pertenecen, por ejemplo, un cambio en el estilo de vida, una reducción del estrés, una visualización, una biorretroalimentación, un entrenamiento de la vejiga y actividad deportiva. Sin embargo, con frecuencia no es posible un éxito de terapia duradero con estos métodos.

50 Para un número reducido de pacientes con síntomas graves, que no responden a otros métodos de tratamiento, puede contemplarse una operación de vejiga. Sin embargo, en algunos casos no se mejoran los síntomas tampoco de este modo. Para el tratamiento de la cistitis intersticial se utilizaron varios tipos de operaciones, incluyendo cistectomía y desvío del curso de la orina. Sin embargo, debido a la gravedad de la intervención quirúrgica, las operaciones deberían representar siempre el último recurso.

Por consiguiente, las posibilidades de terapia son igualmente variadas que no satisfactorias en conjunto. En resumen y como complemento a las realizaciones anteriores se tienen en consideración hasta el momento los siguientes métodos de tratamiento para la cistitis intersticial. Los medicamentos que influyen en la inervación (antiespasmódicos, antihistamínicos); una terapia citodestructiva con regeneración posterior (p. ej., DMSO, hidrotensión); una terapia citoprotectora para el restablecimiento de la capa de glicosaminoglicano (heparina, polisulfato de pentosulfano). En el contexto de la terapia conservativa se trata de la reducción de los síntomas por medio de sustancias que se administran por vía oral, tales como antiespasmódicos (éxito reducido); antihistamínicos; antidepressivos, sobre todo tricíclicos (amitriptilina); citoprotectores, tales como polifosfato de pentosulfano (periodo de latencia muy largo de hasta dos años, hasta que pueda medirse un resultado); inmunodepresivos, tales como azatioprina, ciclosporina, cloroquina; antagonistas de calcio, p. ej., nifedipino. La hidrodilatación es la sobredilatación de la vejiga por medio de un balón introducido de manera intravesical. Por regla general se dilata durante un periodo de tiempo de tres horas, sin embargo el efecto terapéutico es bajo y poco constante. Además, hay diversas medidas farmacoterapéuticas intravesicales, especialmente para restablecer la capa de glicosaminoglicano. Para ello se utilizan según se discutió anteriormente, polisulfato de pentosano, heparina o DMSO. Se realizan también procedimientos de tratamiento alternativos. A ello pertenecen ejercicios de relajación, entrenamiento conductural, acupuntura, neuromodulación y medidas dietéticas.

En el estado de la técnica se proponen para el tratamiento de la cistitis, como la cistitis intersticial otras composiciones u otros procedimientos; sin embargo, estos no siempre presentan la eficiencia de acción deseada o bien requerida. Además, composiciones de este tipo del estado de la técnica no son ocasionalmente suficientemente estables al almacenamiento.

El documento WO 2004/073584 A2 se refiere a una composición farmacéutica para el empleo en la vejiga de un paciente, comprendiendo la composición sulfato de condroitina. Este documento se enfoca al uso de un único principio activo.

Además, el documento US 6 083 933 A se refiere a composiciones con contenido en sulfato de condroitina que pueden emplearse en el marco del tratamiento de la cistitis intersticial. Mediante el uso de una monocomposición que, excepto sulfato de condroitina, no contiene principios activos adicionales, el efecto en relación con las personas con cistitis a tratar no es sin embargo siempre suficiente.

El documento US 5 880 108 A1 se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cistitis, en el que la vejiga urinaria y las estructuras unidas con la misma han de ponerse en contacto con una solución, en donde la solución presenta ácido hialurónico. La composición puede contener, además, determinadas sustancias que se han de adecuar para el tratamiento de enfermedades base, relacionadas con la cistitis.

El documento CN 105982912 A se refiere a una composición farmacéutica que contiene hialuronato sódico con un peso molecular medio y sulfato de condroitina con un peso molecular relativamente bajo. El peso molecular del hialuronato sódico se encuentra en el intervalo de 200 a 1.000 kDa y la concentración en el intervalo de 1 a 2%. El peso molecular del sulfato de condroitina se encuentra en el intervalo de 5 a 10 kDa y la concentración en el intervalo de 1,5 a 3%. La composición puede emplearse para el tratamiento de una cistitis no bacteriana, cistitis bacterianas crónicas recurrentes, cistitis como consecuencia de radiación o bien irradiación, cistitis intersticial e infecciones neurógenas del tracto urinario.

Además, la publicación científica de acuerdo con Pyo y Cho: "Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome" aparecida en "Cellular Physiology and Biochemistry", septiembre de 2016, páginas 1618-1625 describe composiciones para el tratamiento de la cistitis intersticial que contienen ácido hialurónico y sulfato de condroitina. El tratamiento tiene lugar en este caso mediante instilación de la vejiga.

Además, a base del producto comercial "iAluRil®" se comercializa una jeringa de inyección para la instilación de la vejiga que contiene una composición a base de hialuronato sódico con una concentración de 800 mg/50 ml y sulfato de condroitina sódico con una concentración de 1 g/50 ml. La composición se emplea para el tratamiento de la cistitis intersticial.

El documento WO 2007/138014 A1 describe, por lo demás, asimismo composiciones a base de glicosaminoglicanos, en particular ácido hialurónico, en combinación con sulfato de condroitina para el tratamiento de la cistitis intersticial.

Finalmente, el documento WO 2013/144867 A1 describe composiciones farmacéuticas con sulfato de condroitina y derivados del ácido hialurónico que se emplean para el tratamiento de la cistitis intersticial y que contienen un tampón fosfato para la estabilización, de modo que la composición presenta un valor del pH estable de aprox. 7 en el intervalo fisiológico.

Con relación a los requisitos médico-terapéuticos a composiciones de instilación correspondientes, así como a su manipulabilidad existe en el estado de la técnica, junto a la provisión de una elevada eficacia en relación con la enfermedad subyacente, además una gran demanda de composiciones estables o bien composiciones con una

5 elevada durabilidad, es decir, de aquellas composiciones para la instilación que dispongan de un espacio de tiempo correspondientemente grande respecto a propiedades (del producto) definidas o bien constantes, por ejemplo en relación con la estabilidad de los principios activos con cantidades bajas acompañantes al respecto de productos de degradación en ocasiones tóxicos, estabilidad del valor del pH, viscosidad constante o similares. En particular, existe una demanda correspondiente de composiciones con una elevada estabilidad al almacenamiento, es decir, aquellas composiciones para la instilación que son estables o bien constantes también a lo largo de un prolongado espacio de tiempo en relación con sus principios activos o bien sustancias constitutivas o bien sus propiedades físico-químicas.

10 Dado que composiciones conocidas del estado de la técnica, que son administradas en el marco del tratamiento de particularmente enfermedades inflamatorias del tracto genitourinario, tal como la cistitis, no presentan en ocasiones un comportamiento de estabilidad óptimo, en donde, además, no siempre está presente una eficacia óptima. A este respecto, existe particularmente también un riesgo de que en el marco del tratamiento subyacente pasen a emplearse en ocasiones prematuramente composiciones degradadas con una cantidad de principio activo eventualmente reducida o bien una proporción correspondientemente elevada de productos de degradación eventualmente nocivos, lo cual puede ser, sin embargo, perjudicial para un éxito radical del tratamiento.

15 Ante estos antecedentes, una misión de la presente invención consiste, por lo tanto, en proporcionar una composición correspondiente, en particular, una composición farmacéutica, preferiblemente para el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de preferiblemente tratamientos inflamatorios del tracto genitourinario, por ejemplo de la cistitis, en particular la cistitis intersticial, que al menos eviten ampliamente o bien al menos debiliten los inconvenientes previamente expuestos del estado de la técnica.

20 En particular, una composición de este tipo debe presentar una estabilidad, en particular una estabilidad al almacenamiento mejorada con respecto a determinadas composiciones o bien preparados farmacéuticos habituales para el tratamiento de enfermedades particularmente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de la cistitis, tal como la cistitis intersticial, en particular en relación con cantidades de principios activos constantes también a lo largo de espacios de tiempo prolongados y propiedades físico-químicas de las composiciones subyacentes.

25 Además de ello, de nuevo otra misión de la presente invención estriba también en proporcionar una composición correspondiente que, además, presente una elevada eficiencia de acción en el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de la cistitis, tal como la cistitis intersticial, debiendo seguir mejorándose de igual manera su manipulación y compatibilidad.

30 Para la solución del problema previamente expuesto, la presente invención propone - de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención - una composición, en particular una composición farmacéutica según la reivindicación 1; otras ejecuciones particularmente ventajosas de la composición de acuerdo con la invención son objeto de las reivindicaciones subordinadas respectivas.

35 Además, la presente invención se refiere - de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención - a un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación que presenta o bien contiene la composición de acuerdo con la invención tal como se define en la reivindicación independiente respectiva correspondiente al dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación; otras ejecuciones particularmente ventajosas del dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación de acuerdo con la invención son objeto de la reivindicación subordinada respectiva.

40 Además de ello, la presente invención se refiere - de acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención - también a una unidad de envasado que contiene el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación según la invención, de acuerdo con la reivindicación independiente respectiva, correspondiente a la unidad de envasado.

45 Finalmente, la presente invención se refiere - de acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención - también a un kit, en particular a un sistema de instilación tal como se define en la reivindicación independiente correspondiente al kit.

50 En relación con las explicaciones que siguen a continuación se sobreentiende que ejecuciones, formas de realización, ventajas y similares, que en lo que sigue se exponen solo para un aspecto de la invención con el fin de evitar repeticiones, son válidas naturalmente también de manera correspondiente en relación con los restantes aspectos de la invención, sin que esto requiera de una mención particular.

55 En el caso de todos los datos relativos o bien porcentuales referidos al peso mencionados en lo que sigue, en particular datos cuantitativos, se ha de tener en cuenta, además, que estos se han de elegir por parte del experto en la materia en el marco de la presente invención de modo que se complementen o bien añadan siempre al 100% o bien al 100% en peso en conjunto, bajo inclusión de todos los componentes o bien sustancias constitutivas, particularmente tal como se define en lo que sigue; sin embargo, esto se sobreentiende para el experto en la materia.

Además, se cumple que el experto en la materia - referido a la aplicación o condicionado por el caso particular - pueda desviarse de los datos de concentración, peso, cantidades e intervalos expuestos en lo que sigue, sin que abandone el marco de la presente invención.

5 Además, se cumple que todos los datos de valores o bien parámetros o similares mencionados en lo que sigue puedan calcularse o bien determinarse básicamente con procedimientos de determinación normalizados o bien estandarizados o indicados explícitamente o, en otro caso, con métodos de determinación o bien medición en sí habituales para el experto en la materia en este sector.

10 El término de fármaco o bien medicamento (de manera sinónima también “agente farmacéutico”), tal como se utiliza en el marco de la presente invención, se ha de entender en un sentido muy amplio y comprende no solo fármacos o bien agentes farmacéuticos como tales (es decir, desde un punto de vista de la legislación de los medicamentos), sino, ante todo, también los denominados productos medicinales y, además de ello, sin embargo, también agentes homeopáticos y complementos alimentarios, así como agentes cosméticos y artículos de uso. Con otras palabras, la composición de acuerdo con la invención puede presentarse, por lo tanto, en forma de un fármaco (agente farmacéutico), producto medicinal, agente homeopático, complemento alimentario, cosmético o en forma de un artículo de uso.

15 Hecha esta observación previa se explica ahora en lo que sigue en detalle la presente invención.

Objeto de la presente invención - de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención - es, por consiguiente, una composición, en donde la composición contiene, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces

20 (a) sulfato de condroitina y/o una sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible en una concentración de (20 ± 2) mg/ml (componente (a)); y

(b) ácido hialurónico y/o una sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible en una concentración de $(16 \pm 1,6)$ mg/ml (componente (b)); y

en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9 y/o en donde la composición se ajusta a un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9,

25 caracterizada por que

la composición (c) contiene un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)).

30 Sorprendentemente, en el marco de la presente invención se encontró que, en base a la concepción de acuerdo con la invención, se puede proporcionar una composición especial - que como componente (a) contiene, a saber, sulfato de condroitina o bien una sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible con una concentración definida, como componente (b) ácido hialurónico o bien una sal del ácido hialurónico (denominada de manera sinónima también “hialuronato”) fisiológicamente compatible con una concentración definida, como componente (c) un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (denominado de manera sinónima también “(sistema) tampón H_2PO_4/HPO_4^{2-} ”) o bien “(sistema) tampón fosfato” o bien sistema tampón químico), así como, eventualmente, como componente (d), al menos un electrolito fisiológicamente compatible, en donde la composición presenta, además, un valor del pH definido y ajustado o bien mantenido constante mediante un sistema tampón químico - para la aplicación orientada a los objetivos, en particular, la instilación, en el marco del tratamiento de enfermedades, preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, tales como la cistitis, en particular la cistitis intersticial, que, con respecto al estado de la técnica, con una eficacia o bien eficiencia de acción al mismo tiempo elevada y muy buena compatibilidad, presenta además de ello una estabilidad, en particular una estabilidad al almacenamiento mejorada.

40 Sobre la base de la composición de acuerdo con la invención se proporciona, en consecuencia, un fármaco o bien medicamento o bien producto (medicinal) muy eficaz, el cual, en virtud de la combinación y adaptación preestablecidas de los componentes subyacentes y del ajuste de un valor del pH definido presenta una extraordinaria estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento, en donde, también después de espacios de tiempo de almacenamiento correspondientemente prolongados no se presenta degradación esencial alguna que influya negativamente tanto sobre la eficacia como sobre la compatibilidad de los principios activos o bien sustancias constitutivas, manteniéndose además de ello al menos esencialmente invariables las propiedades físico-químicas y la eficacia de la composición.

50 En lo que se refiere a la mejora de la estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento encontrada de manera totalmente sorprendente en el marco de la presente invención, con una eficacia al mismo tiempo elevada de la composición de acuerdo con la invención, se le otorga a este respecto una elevada importancia también a las concentraciones de los componentes (a) y (b) presentes en la composición de acuerdo con la invención. Dado que la solicitante ha encontrado a este respecto que, sobre la base de las concentraciones previstas de acuerdo con la invención y de las cantidades de sustancias que van acompañadas de la misma, en particular sobre la base de los componentes (a) y (b) está presente un óptimo de estabilidad y de acción respectivo.

En este caso, las medidas de acuerdo con la invención, también en relación con el uso de un sistema tampón especial de acuerdo con el componente (c) y el ajuste de un valor del pH especial se entrelazan por así decirlo entre sí y se refuerzan mutuamente y más allá del efecto de las medidas individuales en relación con la garantía de una elevada estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento y eficacia, de modo que al respecto se presenta un efecto sinérgico, tal como se muestra también con ayuda de los ejemplos de realización recogidos más adelante. Sin desear limitarse o ajustarse a la teoría siguiente, en relación con la composición acuerdo con la invención, como consecuencia de las medidas respectivas, tal como se han expuesto precedentemente, se presenta por así decirlo una configuración óptima de una matriz o bien de un hidrogel a base de los componentes subyacentes, en particular en relación con los componentes (a) y (b), lo cual se opone a la degradación de los principios activos o bien sustancias constitutivas subyacentes o bien en una variación condicionada por el almacenamiento o bien el tiempo de las propiedades físico-químicas tales como la viscosidad o similares. En consecuencia, se presenta un aumento correspondiente de la estabilidad, que va acompañado de espacios de tiempo de almacenamiento mayores.

El sistema tampón químico de acuerdo con el componente (c) sirve en el marco de la presente invención en este caso, en particular, para la estabilización de la composición acuerdo con la invención. En particular, el ajuste de un valor del pH constante por medio del sistema tampón conduce, sorprendentemente, a que se oponga de manera eficaz a una degradación indeseada de los principios activos, en particular de los componentes (a) y (b), en el caso del almacenamiento también a lo largo de un prolongado espacio de tiempo. De este modo se mejora la estabilidad o bien capacidad de almacenamiento de la composición acuerdo con la invención.

En relación con el comportamiento de estabilidad, se ha demostrado en el marco de la presente invención, además de manera totalmente sorprendente, que el uso de un (sistema) tampón fosfato especial de acuerdo con el componente (c) es superior con respecto a otros tampones o bien sistemas tampón, de modo que, como consecuencia del uso del (sistema) tampón fosfato especial se presenta una mejora adicional de las propiedades de estabilidad subyacentes. De igual manera, sin desear limitarse o ajustarse a esta teoría, el empleo de un tampón especial conduce también a una estabilización continua de la matriz que resulta a partir de los componentes (a) y (b) o bien del hidrogel respectivo y, a saber, también condicionado porque sobre la base del sistema tampón especial se presenta una estabilización óptima al respecto del valor del pH, lo cual es ventajoso en conjunto para la estabilidad de la composición.

Además de ello, la composición acuerdo con la invención se distingue también por una extraordinaria eficacia o bien eficiencia de acción con una compatibilidad al mismo tiempo buena en relación con el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de la cistitis, tal como la cistitis intersticial. En virtud de las propiedades físico-químicas constantes de la composición acuerdo con la invención, definidas y también presentes después de grandes espacios de tiempos de almacenamiento, se mejora, además, la manipulación o bien aplicación, en particular en relación con la instilación en la vejiga urinaria, lo cual conduce también a una aceptación incrementada por parte del paciente y a una disminución de aplicaciones erróneas.

Sobre la base de la concepción de acuerdo con la invención se actúa en este caso en conjunto en contra de una degradación en el tiempo o bien de una degradación condicionada cronológicamente de los principios activos o bien sustancias constitutivas correspondientes, en particular también en relación con los componentes (a) y (b), de modo que también después de espacios de tiempo correspondientemente prolongados se presentan concentraciones de principios activos elevadas o bien constantes con un valor del pH cronológicamente constante. Con ello, se garantiza, además, que productos de degradación en ocasiones tóxicos o bien nocivos no estén presentes o solo lo estén en pequeñas cantidades, lo cual ha de valorarse igualmente de manera positiva para la eficiencia de acción y la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención.

En conjunto, se proporciona, por consiguiente, sobre la base de la concepción de acuerdo con la invención, una composición que se adecua de manera extraordinaria para el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, tal como la cistitis y que dispone, frente al estado de la técnica, de propiedades significativamente mejoradas.

En lo que afecta al componente (a) empleado de acuerdo con la invención en forma de sulfato de condroitina o bien de la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (de manera sinónima también denominado polisulfato de condroitina o bien sal polisulfato de condroitina) se ha manifestado ventajoso, de acuerdo con la invención, que la composición presente o bien contenga al sulfato de condroitina o bien a la sal sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) en una concentración de $(20 \pm 1,5)$ mg/ml, en particular en una concentración de (20 ± 1) mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(20 \pm 0,5)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 20 mg/ml. En particular, la solicitante ha encontrado que, como se ha expuesto precedentemente, en relación con los intervalos de concentraciones en cuestión - en particular, también en cooperación con el componente (b) - se presente un máximo de estabilidad y eficacia correspondiente en relación con la composición de acuerdo con la invención.

Además de ello, también se le otorga una elevada importancia al peso molecular (de manera sinónima denominado también "masa molar") del componente (a):

Así, de acuerdo con la invención, puede estar previsto que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presente un peso molecular (masa molar) medio numérico M_n en el intervalo de 2 kDa a 200 kDa, en particular en el intervalo de 5 kDa a 150 kDa, preferiblemente en el intervalo de 10 kDa a 100 kDa, preferiblemente en el intervalo de 12 kDa a 75 kDa.

- 5 En particular, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede presentar un peso molecular (masa molar) medio ponderal M_w en el intervalo de 10 kDa a 200 kDa, en particular en el intervalo de 15 kDa a 175 kDa, preferiblemente en el intervalo de 20 kDa a 150 kDa, preferiblemente en el intervalo de 30 kDa a 120 kDa.

- 10 Además, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede presentar un peso molecular (masa molar) medio centrífugo M_z en el intervalo de 30 kDa a 1.000 kDa, en particular en el intervalo de 40 kDa a 800 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 600 kDa, preferiblemente en el intervalo de 100 kDa a 450 kDa.

- 15 A este respecto, también al índice de polidispersidad (PDI) se le otorga una importancia correspondiente. A este respecto, puede estar previsto de acuerdo con la invención que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presente un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n (M_w/M_n), de al menos 1, en particular de al menos 1,2, preferiblemente de al menos 1,5, de preferencia de al menos 2.

- 20 Adicionalmente, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede presentar un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n de a lo sumo 30, en particular a lo sumo 20, preferiblemente a lo sumo 10, de preferencia a lo sumo 8.

- 25 Además, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede presentar un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n en el intervalo de 1 a 30, en particular en el intervalo de 1,2 a 20, preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 10, preferiblemente en el intervalo de 2 a 8.

- 30 Las propiedades antes mencionadas del componente (a) en relación con el peso molecular o bien la masa molar o bien del índice de polidispersidad respectivo conducen - sin desear limitarse o ajustarse a esta teoría - a una configuración adicionalmente mejorada de la matriz basada en la composición de acuerdo con la invención, en particular también en relación con la configuración de un hidrogel con una correspondiente estabilización de los principios activos o bien sustancias constitutivas respectivos. De igual manera, los pesos moleculares o bien masas molares en cuestión conducen en relación con el componente (a), también a una buena eficiencia de acción de la composición de acuerdo con la invención en relación con la enfermedad subyacente, en particular - de igual manera sin desear limitarse o bien ajustarse a esta teoría - como consecuencia de una buena o bien óptima interacción con o bien la adherencia al urotelio de la vejiga urinaria.

- 35 Sin desear limitarse o ajustarse a este respecto a una teoría, este sulfato de condroitina especial se adecua, en virtud de su estructura molecular para regenerar o bien reponer en cierto aspecto - en particular en unión con el componente (b) - la capa de glicosaminoglicano del urotelio, con lo cual se reduce la permeabilidad de esta capa. Con ello, se aumenta la función protectora de la capa de glicosaminoglicano o bien de la capa de mucosa del urotelio (capa de mucina), de modo que se puede producir un alivio claro o bien incluso una curación de los síntomas de la enfermedad.

- 40 En lo que se refiere a la determinación del peso molecular del componente (a) empleado de acuerdo con la invención, el peso molecular medio numérico M_n o bien el peso molecular medio ponderal M_w o bien el peso molecular medio centrífugo M_z y/o el índice de polidispersidad (PDI) del sulfato de condroitina o bien de la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) se determina, en particular, mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) o bien de acuerdo con la Norma DIN 55672-3:2016-03.

- 45 En particular, el peso molecular medio numérico M_n o bien el peso molecular medio ponderal M_w o bien el peso molecular medio centrífugo M_z o bien el índice de polidispersidad (PDI) del sulfato de condroitina o bien de la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel (GPC), en particular a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 40 °C o bien con solución de NaCl 0,1 mol/l en agua desionizada como agente eluyente y/o en una solución de sulfato de condroitina y/o de la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible con una concentración de 3 g/l y/o utilizando un patrón de dextrano/pululano como reactivo de calibración y/o de acuerdo con la Norma DIN 55672-3:2016-03.

- 50 De una manera preferida de acuerdo con la invención, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede ser de origen marino. A este respecto, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede obtenerse de peces cartilaginosos, en particular tiburones, preferiblemente el cartílago de tiburones. A este respecto, la solicitante ha encontrado, de manera totalmente sorprendente, que un sulfato de condroitina de este tipo de origen marino

- 5 conduce a resultados particularmente buenos, en particular en el caso del tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, tal como la cistitis, en particular cuando el mismo se emplea en una combinación orientada a los objetivos con el ácido hialurónico de acuerdo con el componente (b). El aislamiento respectivo de las sustancias activas es habitual como tal para el experto en la materia, de modo que no requiere al respecto de explicaciones adicionales.
- De acuerdo con la invención está previsto, en particular, que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) se presente en forma de una sal de metal alcalino, preferiblemente en forma de una sal de sodio, lo cual conduce a resultados particularmente buenos en el marco de la presente invención.
- 10 De acuerdo con la invención, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) se presenta en preferiblemente en forma de sulfato de condroitina sódico.
- De acuerdo con la invención, el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) puede elegirse, además, del grupo sulfato de condroitina-4, sulfato de condroitina-6, sulfato de condroitina-2,6, sulfato de condroitina-4,6 y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente sulfato de condroitina-2,6 (sulfato de condroitina D). También los sulfatos de condroitina especiales antes mencionados se emplean de acuerdo con la invención, de manera preferida en forma de sus sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio, lo cual va acompañado de resultados particularmente buenos en relación con el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, tal como la cistitis.
- 15 En el marco de la presente invención, el componente (a) de la composición de acuerdo con la invención puede basarse preferiblemente en una solución o suspensión estéril y/o altamente purificada, en particular de la sal sódica de sulfato de condroitina.
- Sulfato de condroitina o bien sal de sulfato de condroitina empleable en el marco de la presente invención se puede adquirir en general en el comercio, por ejemplo, de Nexira, Rouen (FR), Artesan Pharma GmbH & Co. KG o de Pharma Greven GmbH, Greven (DE).
- 25 Para particularidades adicionales con respecto a la expresión de los sulfatos de condroitina puede remitirse al Diccionario de Química de RÖMPP, 10ª edición, tomo 1, 1996, editorial Georg Thieme Stuttgart/Nueva York, página 736, entrada: "sulfatos de condroitina", así como a la bibliografía allí referenciada, en donde todo el contenido de la divulgación de la bibliografía antes mencionada se incluye con ello mediante referencia a todo su contenido.
- En lo que se refiere al componente adicional en forma del ácido hialurónico o bien de la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible de acuerdo con el componente (b), el cual se emplea para la composición de acuerdo con la invención, se ha de exponer al respecto, en particular, lo siguiente:
- De acuerdo con la invención, en general puede estar previsto que la composición contenga al ácido hialurónico o bien a la sal del ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)), en una concentración de $(16 \pm 1,2)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(16 \pm 0,8)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(16 \pm 0,4)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 16 mg/ml. En los intervalos de concentraciones antes mencionados se obtienen particularmente buenas propiedades en relación con la estabilidad y la eficacia, en particular sobre la base de una cooperación, en particular, con los componentes (a) y/o (c), así como el valor del pH especial de la composición según la invención.
- 35 En particular, en relación con la estabilidad, preferiblemente la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención, así como de su eficacia en el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de la cistitis, preferiblemente, la cistitis intersticial, se alcanzan además resultados particularmente buenos cuando el ácido hialurónico presenta un peso molecular especial o bien una masa molar especial.
- A este respecto, se prefiere de acuerdo con la invención que el ácido hialurónico o bien de la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible, presente un peso molecular (masa molar) medio numérico M_n en el intervalo de 10 kDa a 300 kDa, en particular en el intervalo de 20 kDa a 275 kDa, preferiblemente en el intervalo de 30 kDa a 260 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 250 kDa, de manera particularmente preferida en el intervalo de 75 kDa a 200 kDa.
- 45 En particular, el ácido hialurónico o bien de la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible, puede presentar un peso molecular (masa molar) medio ponderal M_w en el intervalo de 10 kDa a 500 kDa, en particular en el intervalo de 20 kDa a 450 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 425 kDa, preferiblemente en el intervalo de 100 kDa a 400 kDa, de manera particularmente preferida en el intervalo de 150 kDa a 395 kDa.
- 50 Además de ello, el ácido hialurónico o bien de la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible, puede presentar un peso molecular (masa molar) medio centrífugo M_z en el intervalo de 80 kDa a 1.500 kDa, en particular en el intervalo de 100 kDa a 1.250 kDa, preferiblemente en el intervalo de 200 kDa a 1.000 kDa, preferiblemente en el intervalo de 300 kDa a 750 kDa.
- 55

- 5 Sobre la base de los pesos moleculares antes mencionados resulta, en particular en un ajuste orientado a los objetivos y en combinación con los correspondientes pesos moleculares del componente (a), una estabilización y eficiencia de la acción particularmente buena de la composición de acuerdo con la invención, en particular debido a que - sin desear limitarse o ajustarse a esta teoría - sobre la base de los pesos moleculares antes mencionados se garantiza una configuración óptima de la matriz o bien del hidrogel con una correspondiente estabilización y una interacción optimizada continuamente, en particular con el urotelio de la vejiga urinaria.
- A este respecto, se le otorga una importancia también al índice de polidispersidad del componente (b) empleado de acuerdo con la invención:
- 10 Así, de acuerdo con la invención, puede estar previsto que el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) presente un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n de al menos 1, en particular de al menos 1,1, preferiblemente de al menos 1,2, de preferencia de al menos 1,3, de manera particularmente preferida de al menos 1,4.
- 15 En particular, el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) puede presentar un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n de a lo sumo 50, en particular de a lo sumo 25, preferiblemente de a lo sumo 10, de preferencia de a lo sumo 5, de manera particularmente preferida de a lo sumo 3.
- 20 En particular, puede estar previsto de acuerdo con la invención que el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) presente un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n en el intervalo de 1 a 50, en particular en el intervalo de 1,1 a 25, preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 10, de preferencia en el intervalo de 1,3 a 5, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,4 a 3.
- 25 Los pesos moleculares antes mencionados pueden determinarse con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. De acuerdo con la invención, el peso molecular medio numérico M_n o bien el peso molecular medio ponderal M_w y/o el peso molecular medio centrífugo M_z y/o el índice de polidispersidad (PDI) del ácido hialurónico y/o de la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) pueden determinarse, en particular, mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) o bien de acuerdo con la Norma DIN 55672-3:2016-03.
- 30 Además, el peso molecular medio numérico M_n o bien el peso molecular medio ponderal M_w o bien el peso molecular medio centrífugo M_z o bien el índice de polidispersidad (PDI) del ácido hialurónico y/o de la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel (GPC), en particular a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 40 °C o bien con solución de NaCl 0,1 mol/l en agua desionizada como agente eluyente y/o en una solución de ácido hialurónico y/o de la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible con una concentración de 3 g/l y/o utilizando un patrón de dextrano/pululano como reactivo de calibración y/o de acuerdo con la Norma DIN 55672-3:2016-03.
- 35 De acuerdo con la invención, puede estar previsto, en particular, que la relación del respectivo peso molecular M_n , M_w o M_z de sulfato de condroitina o bien de la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) al peso molecular M_n , M_w o M_z correspondiente del ácido hialurónico y/o de la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) se encuentre en un intervalo de 1:3 a 1:4, en particular de 1:1 a 1:100, preferiblemente de 1:1,5 a 1:50, preferiblemente de 1:2 a 1:25, de manera particularmente preferida de 1:3 a 1:10.
- 40 Como consecuencia del ajuste preestablecido de los respectivos pesos moleculares o bien masas molares del componente (a) y del componente (b) se proporcionan resultados particularmente buenos en relación con la estabilización, así como la eficiencia de acción de la composición de acuerdo con la invención, en particular debido a que - sin desear limitarse o bien ajustarse a esta teoría - se presenta a este respecto un aumento de la acción o bien una elevada compatibilidad de los componentes (a) y (b) en cuestión entre sí.
- 45 De acuerdo con la invención, puede estar previsto en particular, además, que el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) sea de origen no animal.
- A este respecto, el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) puede ser de origen bacteriano o bien fermentativo. A este respecto, el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) puede obtenerse, preferiblemente, de modo fermentativo
- 50 de bacterias del género *Streptococcus*, en particular *Streptococcus lancefields*, preferiblemente *Streptococcus lancefields* cepa A. La obtención o bien el aislamiento respectivo de las sustancias activas es habitual como tal para el experto en la materia, de modo que al respecto no requiere de explicaciones adicionales algunas.
- A este respecto, la solicitante ha encontrado, igualmente de manera sorprendente, que mediante el uso de un ácido hialurónico no animal del tipo antes mencionado también puede mejorarse significativamente la actividad farmacéutica de la composición de acuerdo con la invención en relación con el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias de la vejiga urinaria, tales como la cistitis, preferiblemente la cistitis intersticial. Sin desear limitarse o bien ajustarse a una teoría especial, esto se puede justificar debido a que en el caso del ácido
- 55

- hialurónico no animal, en particular obtenido de bacterias, se trata de un producto particularmente puro con propiedades químicas o bien físicas definidas, el cual es muy eficaz. La configuración definida del ácido hialurónico con la elevada pureza es asimismo ventajosa también para la estabilidad de la composición, dado que no están presentes impurezas perjudiciales para la estabilidad. Además, el ácido hialurónico no animal es bien compatible, dado que no está presente una contaminación o impurificación con otras sustancias, como es a menudo el caso en productos obtenidos de animales. Por consiguiente, el ácido hialurónico de origen no animal presenta una pureza y homogeneidad particularmente elevadas, lo cual es ventajoso también para la estabilidad, en particular la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.
- De acuerdo con una forma de realización preferida de acuerdo con la invención, el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) puede presentarse en forma de una sal de metal alcalino, preferiblemente en forma de una sal de sodio, y/o en forma de un hialuronato de metal alcalino. En este caso, se obtienen resultados igualmente particularmente buenos cuando el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) se presenta en forma de hialuronato sódico.
- El componente (b) de la composición de acuerdo con la invención puede emplearse, en particular, sobre la base de una solución o suspensión estéril o bien muy purificada, en particular de la sal sódica del ácido hialurónico.
- El ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico empleable en el marco de la presente invención es, en general, adquirible en el comercio, por ejemplo, de Vivatis Pharma GmbH, Hamburg (DE), Contipro S.A., Dolni Dobrouc (CZ) o de GFN Herstellung von Naturextrakten GmbH, Wald-Michelbach (DE).
- Para particularidades adicionales con respecto a la expresión del ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente compatibles puede remitirse al Diccionario de Química de RÖMPP, 10ª edición, tomo 3, 1997, editorial Georg Thieme Stuttgart/Nueva York, página 1820, entrada: "ácido hialurónico", así como a la bibliografía allí referenciada, en donde todo el contenido de la divulgación de la bibliografía antes mencionada se incluye con ello mediante referencia a todo su contenido.
- De acuerdo con la invención puede estar previsto, además, que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)), por una parte, y el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)), por otra parte, estén presentes en la composición en una relación ponderal (relación de concentraciones) de componente (a) por una parte, a componente (b) por otra parte [(a):(b)] en un intervalo de 1:1 a 1,6:1, en particular de 1,1:1 a 1,5:1, preferiblemente de 1,2:1 a 1,4:1, de manera particularmente preferida de aproximadamente 1,25:1.
- Dado que la solicitante ha conseguido en conjunto acceder, a través de la adaptación y el ajuste preestablecidos de las sustancias activas respectivas a base de los componentes (a) y (b) en relación con la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga, a una eficacia particularmente buena en relación con el tratamiento de las enfermedades en las que se fundamentan, dado que - sin desear limitarse o bien ajustarse a una teoría especial - en particular en el caso de las relaciones cuantitativas antes mencionadas se presenta una interacción o bien integración particularmente buena de las sustancias activas en la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga o bien una buena regeneración de la capa de glicosaminoglicano del urotelio de la vejiga, en particular en unión con los pesos moleculares o bien masas molares en cada caso especiales antes mencionados de los componentes (a) o bien (b). En consecuencia, como se ha indicado precedentemente, se reduce de manera significativa la permeabilidad del urotelio, lo cual está ligado a una clara disminución de los síntomas que acompañan a la enfermedad subyacente, en particular cistitis, particularmente debido a que sustancias irritantes ya no pueden penetrar tan profundamente en el urotelio o bien en las capas situadas por debajo. Las relaciones ponderales antes mencionadas tienen también un efecto positivo en relación con la estabilidad de la composición de acuerdo con el sistema tampón químico.
- En lo que se refiere, además de ello, al componente (c) empleado de acuerdo con la invención, la composición puede contener el sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una concentración global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(1,75 \pm 1,65)$ mg/ml, en particular en una concentración global de $(1,75 \pm 1,5)$ mg/l, preferiblemente en una concentración global de $(1,75 \pm 1,25)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración global de $(1,75 \pm 1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración global de $(1,75 \pm 0,9)$ mg/ml, de manera muy particularmente preferida en una concentración global de $(1,75 \pm 0,8)$ mg/ml, todavía más preferiblemente en una concentración global de aproximadamente 1,75 mg/ml.
- En el marco de la presente invención se ha manifestado particularmente ventajoso el empleo preestablecido de un sistema tampón especial, en particular un sistema tampón químico conforme al componente (c) a base del sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato. En el caso de utilizar este sistema tampón especial, en particular en el caso del mantenimiento simultáneo de las concentraciones correspondientes del tampón o bien de los componentes del tampón, se actúa en contra, en particular medida, de una modificación indeseada del valor del pH o bien de una degradación indeseada de los principios activos en el caso de almacenamiento también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado y, por consiguiente, se mejora en particular medida la capacidad de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

En particular, la composición puede contener al sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una cantidad global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(87,5 \pm 85)$ mg, en particular en una cantidad global de $(87,5 \pm 75)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 62,5)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 50)$ mg, de manera particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 45)$ mg, de manera muy particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 40)$ mg, todavía más preferiblemente en una cantidad global de aproximadamente 87,5 mg.

Además, la composición puede contener el dihidrógeno-fosfato del sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)), en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en una concentración de $(0,2 \pm 0,19)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(0,2 \pm 0,15)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(0,2 \pm 0,125)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(0,2 \pm 0,1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 0,2 mg/ml.

De igual manera, se ha manifestado ventajoso que la composición contenga el monohidrógeno-fosfato del sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)), en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en una concentración de $(1,5 \pm 1,4)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(1,5 \pm 1,25)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(1,5 \pm 1,1)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(1,5 \pm 1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de $(1,5 \pm 0,75)$ mg/ml, de manera muy particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 1,5 mg/ml.

En relación con la estabilización de la composición de acuerdo con la invención se ha manifestado, además, particularmente ventajoso que la composición contenga el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una relación ponderal (relación de concentraciones) de dihidrógeno-fosfato a monohidrógeno-fosfato [dihidrógeno-fosfato:monohidrógeno-fosfato], en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en un intervalo de 2:1 a 1:100, preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:75, preferiblemente en el intervalo de 1:2 a 1:50, de manera particularmente preferida en intervalo de 1:5 a 1:25.

De acuerdo con una forma de realización de acuerdo con la invención, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede presentarse o bien estar configurado como un sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino. De manera preferida, el metal alcalino puede elegirse de sodio y/o potasio, en particular sodio.

Además, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede presentarse o bien estar configurado como sistema tampón dihidrógeno-fosfato sódico/monohidrógeno-fosfato sódico (componente (c)).

Además de ello, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede estar presente o bien configurado como sistema tampón $\text{NaH}_2(\text{PO}_4)/\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$, en particular como sistema tampón $\text{NaH}_2(\text{PO}_4) \cdot 2 \text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4) \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

En general, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede servir o bien emplearse para el ajuste o bien el mantenimiento constante del valor del pH de la composición. Con ello, tiene lugar una estabilización adicional de la composición de acuerdo con la invención, acompañada de una compatibilidad particularmente buena de la composición según la invención en el caso de su empleo o bien aplicación.

Tampones fosfato empleables en el marco de la presente invención se pueden adquirir en general en el comercio, por ejemplo, de Merck KGaA, Darmstadt (DE).

Para el término del tampón o la expresión del sistema tampón químico puede remitirse en particular al Diccionario de Química de RÖMPP, 10ª edición, editorial Georg Thieme Stuttgart/Nueva York, tomo 5, 1998, páginas 3618/3619, entrada: "tampón", así como a la bibliografía allí referenciada, en donde todo el contenido de la divulgación de la bibliografía antes mencionada se incluye con ello mediante referencia a todo su contenido.

Completando las sustancias activas o bien sustancias constitutivas antes mencionadas, la composición de acuerdo con la invención conforme al componente (d) puede presentar al menos un electrolito fisiológicamente compatible: a este respecto, la composición puede contener al electrolito (componente (d)) en una concentración de (8 ± 6) mg/ml, en particular en una concentración de (8 ± 4) mg/ml, preferiblemente en una concentración de (8 ± 2) mg/ml, preferiblemente en una concentración de (8 ± 1) mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 8 mg/ml.

En particular, el electrolito (componente (d)) puede presentarse en forma de una sal alcalina, en particular en forma de un cloruro de metal alcalino, preferiblemente en forma de cloruro sódico. De acuerdo con la invención, en este caso se prefiere que el electrolito (componente (d)) sea cloruro sódico.

Electrolitos empleables en el marco de la presente invención se pueden adquirir en general en el comercio, por ejemplo, de Merck KGaA, Darmstadt (DE).

Como consecuencia del uso de un electrolito, posibles efectos osmóticos en el marco de la aplicación o bien el tratamiento con la composición de acuerdo con la invención pueden mantenerse lo más bajos posible, lo cual continúa aumentando la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida de acuerdo con la invención, la presente invención se refiere, por consiguiente, de acuerdo con el presente aspecto, también a una composición, en particular una composición farmacéutica, preferiblemente para el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de la cistitis, en particular una composición tal como se ha descrito precedentemente,

10 en donde la composición contiene, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces

(a) sulfato de condroitina sódico (sodio-sulfato de condroitina) en una concentración de (20 ± 2) mg/ml (componente a));

(b) hialuronato sódico en una concentración de $(16 \pm 1,6)$ mg/ml (componente (b));

15 (c) un sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino (componente (c)), en particular en una concentración global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino de $(1,75 \pm 1,65)$ mg/ml;

(d) al menos un electrolito fisiológicamente compatible (componente (d)), preferiblemente cloruro sódico, en particular en una concentración de (8 ± 6) mg/ml;

20 en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9 y/o en donde la composición se ajusta a un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9.

25 En lo que se refiere en general al valor del pH de la composición de acuerdo con la invención, la composición puede presentar, además, un valor del pH en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4. En particular, el valor del pH de la composición puede mantenerse constante o bien ajustarse en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4. El valor del pH puede ajustarse o bien predeterminarse preferiblemente mediante el sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino (componente (c)).

30 En el caso de mantener los intervalos de valores del pH antes mencionados, se actúa en particular medida en contra de una degradación indeseada de los principios activos en el caso de almacenamiento también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, y también se mejora en particular medida la capacidad de almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

En virtud de las propiedades antes mencionadas en relación con el valor del pH, la composición de acuerdo con la invención es, además, particularmente bien compatible.

35 En el marco de la presente invención, la determinación del valor del pH puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la determinación del valor del pH puede tener lugar sobre la base de un análisis potenciométrico. Preferiblemente, la determinación del valor del pH puede tener lugar de acuerdo con el método según la F. Eur. [Farmacopea Europea], 9ª Edición (9.0), 2017, 9ª edición en inglés, párrafo 2.2.3. "Determinación potenciométrica del pH".

40 Para particularidades adicionales con respecto a la expresión del valor del pH puede remitirse al Diccionario de Química de RÖMPP, 10ª edición, editorial Georg Thieme Stuttgart/Nueva York, tomo 4, 1998, páginas 3230 a 3232, entrada: "pH", así como a la bibliografía allí referenciada, en donde todo el contenido de la divulgación de la bibliografía antes mencionada se incluye con ello mediante referencia a todo su contenido.

45 En lo que se refiere además a la composición de acuerdo con la invención, ésta puede presentar, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de al menos 2.000 mPas, en particular de al menos 4.000 mPas, preferiblemente de al menos 5.000 mPas, preferiblemente de al menos 5.250 mPas. Además, la composición puede presentar a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de a lo sumo 7.900 mPas, en particular de a lo sumo 6.900 mPas, preferiblemente de a lo sumo 6.000 mPas, de preferencia de a lo sumo 5.750 mPas.

50 De acuerdo con la invención, puede estar previsto particularmente que la composición presente, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica en el intervalo de 2.000 mPas a 7.900 mPas, en particular en el intervalo de 4.000 mPas a 6.900 mPas, preferiblemente en el intervalo de 5.000 mPas a 6.000 mPas, de preferencia en el intervalo de 5.250 mPas a 5.750 mPas.

En virtud de la viscosidad prevista o bien ajustada de acuerdo con la invención se garantiza una instilación particularmente sencilla y menos dolorosa de la composición en la vejiga urinaria. Además, en virtud de la viscosidad prevista de acuerdo con la invención se presenta una interacción particularmente buena del componente activo en el

- que se fundamenta la composición según la invención con el urotelio, lo cual influye positivamente sobre la eficacia. Además, el ajuste preestablecido de la viscosidad conduce también a una estabilización adicional de la composición, en particular en relación con - sin desear limitarse o bien ajustarse a esta teoría - la configuración de una matriz definida o bien de un hidrogel definido, lo cual va acompañado de una mejora de la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.
- La determinación de la viscosidad dinámica puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la viscosidad dinámica puede determinarse de acuerdo con el método según la F. Eur. [Farmacopea Europea], 9ª Edición (9.0), 2017, 9ª edición en inglés, párrafo 2.2.8. "Viscosidad" y párrafo 2.2.9. "Método del viscosímetro capilar".
- Además, la composición de acuerdo con la invención puede presentar una osmolalidad en el intervalo de 150 mosmol/kg a 600 mosmol/kg, en particular en el intervalo de 200 mosmol/kg a 550 mosmol/kg, preferiblemente en el intervalo de 250 mosmol/kg a 500 mosmol/kg, preferiblemente en el intervalo de 275 mosmol/kg a 450 mosmol/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 300 mosmol/kg a 400 mosmol/kg. El ajuste preestablecido de la osmolalidad sirve de igual manera para la estabilización adicional y, en particular, para la mejora de la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención.
- La osmolalidad puede determinarse conforme a métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la osmolalidad puede determinarse conforme al método según la F. Eur. [Farmacopea Europea], 9ª Edición (9.0), 2017, 9ª edición en inglés, párrafo 2.2.35. "Osmolalidad". El ajuste de la osmolalidad puede tener lugar, por ejemplo, también sobre la base del electrolito precedentemente mencionado (componente (d)), por ejemplo, sobre la base de iones alcalinos, tales como iones sodio, e iones cloruro, en particular mediante cloruro sódico.
- Además de ello, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) una densidad en el intervalo de 1,001 g/cm³ a 1,5 g/cm³, en particular en el intervalo de 1,005 g/cm³ a 1,25 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,1 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,075 g/cm³, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,05 g/cm³.
- En particular, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,5, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,25, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 a 1,1, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 a 1,075, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,0075 a 1,05.
- En el marco de la presente invención, la determinación de la densidad puede tener lugar con métodos en sí conocidos por el experto en la materia. En particular, la densidad relativa puede determinarse de acuerdo con el método según la F. Eur. [Farmacopea Europea], 9ª Edición (9.0), 2017, 9ª edición en inglés, párrafo 2.2.5. "Densidad relativa". Mediante el ajuste dirigido a los objetivos de la densidad puede mejorarse adicionalmente la manipulación y la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención.
- Además de ello, en el marco de la presente invención se prefiere que la composición esté presente en forma de composición acuosa. A este respecto, puede estar previsto particularmente que la composición se base en agua o bien se presente formulada de forma acuosa.
- En particular, la composición puede presentarse en forma de una solución acuosa o bien suspensión acuosa, preferiblemente en forma de una solución acuosa.
- A este respecto, la composición puede contener agua, en particular agua purificada. En particular, la composición puede contener agua como soporte (excipiente) farmacéuticamente compatible. Por lo general, la composición puede estar configurada, en consecuencia, sobre una base acuosa, en particular utilizando agua para fines de inyección.
- En lo que se refiere a la cantidad empleada de agua, ésta puede variar dentro de amplios intervalos. De acuerdo con la invención, se prefiere que la composición según la invención presente un contenido en agua, en particular en agua purificada, de al menos 50% en peso, en particular de al menos 75% en peso, preferiblemente de al menos 80% en peso, de preferencia de al menos 90% en peso, de manera particularmente preferida de al menos 95% en peso, referido a la composición.
- Agua empleable en el marco de la presente invención, en particular agua para fines de inyección, se puede adquirir, en general, en el comercio, por ejemplo, de Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg (DE).
- De acuerdo con una forma de realización conforme a la invención, puede estar previsto que la composición de acuerdo con la invención se componga de los componentes (a), (b), (c) y, eventualmente, (d) antes mencionados, así como eventualmente agua, en particular agua purificada.
- Además de ello puede estar previsto de acuerdo con la invención, que la composición según la invención esté al menos esencialmente exenta de disolventes orgánicos y/o agentes de dispersión orgánicos, en particular disolventes basados en alcoholes y/o agentes dispersantes basados en alcoholes. En particular, puede estar previsto de

acuerdo con la invención que la composición esté al menos esencialmente exenta de alcoholes. Con ello se aumenta adicionalmente la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención.

5 No en última instancia, en virtud de la elevada estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento, de la composición de acuerdo con la invención puede estar previsto también en el marco de la presente invención que la composición esté al menos esencialmente exenta de agentes conservantes o al menos esencialmente exenta de agentes desinfectantes. También con ello se mejora la compatibilidad de la composición de acuerdo con la invención, dado que conforme a la invención se puede renunciar al empleo de sustancias aditivas que actúan de forma eventualmente irritante sobre el urotelio o bien la mucosa de la vejiga urinaria.

10 Como se ha indicado precedentemente, en el marco de la presente invención se consigue proporcionar una composición que se distinga por una estabilidad extraordinaria, de modo que la composición pueda ser almacenada a lo largo de grandes espacios de tiempo de almacenamiento. Sobre esta base se aumenta adicionalmente también la seguridad de aplicación.

15 En particular, la composición puede ser estable, en particular estable al almacenamiento a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 45 °C, a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90%, durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, de preferencia al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses. A este respecto, la composición puede presentar en el momento de almacenamiento respectivo un contenido global de productos de degradación de los componentes (a) y (b) de a lo sumo 5%, en particular a lo sumo 4%, preferiblemente a lo sumo 3%, de preferencia a lo sumo 2%, de manera particularmente preferida a lo sumo 1%, referido a la concentración global de los componentes (a) y (b) o bien de los eductos.

20 En particular, la composición puede presentar una estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento, bajo condiciones de envejecimiento acelerado conforme a la Norma ASTM F 1980 [ASTM F 1980: Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices; 04-2007] a una temperatura de envejecimiento de 55 °C de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses. En particular, la composición puede presentar a este respecto en el momento de almacenamiento respectivo, un contenido global de productos de degradación de los componentes (a) y (b) de a lo sumo 5%, en particular de a lo sumo 4%, preferiblemente de a lo sumo 3%, de preferencia de a lo sumo 2%, de manera particularmente preferida de a lo sumo 1%, referido a la concentración global de los componentes (a) y (b) o bien de los eductos.

25 Además de ello, la composición de acuerdo con la invención - en la medida en que esté en todo caso presente - se puede distinguir por un bajo contenido en componentes alcalinotérreos:

30 De acuerdo con una forma de realización de acuerdo con la invención, la composición puede presentar una concentración de sal de metal alcalinotérreo, en particular una concentración de sal de calcio o bien una concentración de sal de magnesio de a lo sumo 1 mg/ml, en particular de a lo sumo 0,5 mg/ml, preferiblemente de a lo sumo 0,1 mg/ml, de preferencia de a lo sumo 0,05 mg/ml, de manera particularmente preferida de a lo sumo 0,01 mg/ml.

35 En el marco de la presente invención, la composición puede estar, además de ello, al menos esencialmente exenta de sales de metales alcalinotérreos, en particular al menos esencialmente exenta de sales de calcio y/o sales de magnesio.

40 En general, la composición según la invención puede presentar una concentración de metales alcalinotérreos, en particular una concentración de calcio o bien una concentración de magnesio de a lo sumo 1 mg/ml, en particular de a lo sumo 0,5 mg/ml, preferiblemente de a lo sumo 0,1 mg/ml, de preferencia de a lo sumo 0,05 mg/ml, de manera particularmente preferida de a lo sumo 0,01 mg/ml.

45 En particular, la composición según la invención puede estar al menos esencialmente exenta de sales de metales alcalinotérreos, en particular al menos esencialmente exenta de sales de calcio o bien de magnesio.

Además, la composición puede presentar una concentración de iones bivalentes, en particular cationes bivalentes, preferiblemente iones alcalinotérreos, preferiblemente iones calcio o bien iones magnesio de a lo sumo 1 mg/ml, en particular de a lo sumo 0,5 mg/ml, preferiblemente de a lo sumo 0,1 mg/ml, de preferencia de a lo sumo 0,05 mg/ml, de manera particularmente preferida de a lo sumo 0,01 mg/ml.

50 En particular, la composición puede estar al menos esencialmente exenta de iones bivalentes, en particular cationes bivalentes, preferiblemente iones de metales alcalinotérreos, preferiblemente iones calcio y/o iones magnesio.

55 La concepción de acuerdo con la invención, según la cual la composición según la invención puede estar al menos esencialmente exenta de sales de metales alcalinotérreos o bien metales alcalinotérreos, en particular en forma iónica, de acuerdo con las realizaciones anteriores, conduce particularmente a que se reduzca o bien impida una interacción respectiva con los componentes (a) o bien (b) o bien (c), en particular en relación con un impedimento de formaciones indeseadas de complejos o similares. En consecuencia, sobre esta base puede actuarse en contra de

una precipitación de componentes activos o bien componentes tampón. En particular, sobre esta base puede evitarse también una modificación indeseada de la viscosidad, en particular como consecuencia de una formación descontrolada del complejo o similares.

5 De acuerdo con una forma de realización de acuerdo con la invención, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede presentarse con un volumen de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml.

10 A este respecto, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede presentarse o bien estar preparada para la administración, en particular la instilación en la vejiga urinaria, con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml. En particular, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede administrarse, en particular mediante instilación en la vejiga urinaria, con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml.

15 De igual manera, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede presentarse con una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg.

20 La composición según la invención, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, además puede presentarse o bien estar preparada para la administración de una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg.

25 A este respecto, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede administrarse con una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg.

30 La composición de acuerdo con la invención puede, a este respecto, presentarse además, en particular, lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, con una cantidad de principio activo de ácido hialurónico o bien sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg, preferiblemente de aproximadamente 800 mg.

35 De acuerdo con la invención, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede presentarse o bien estar preparada para la administración de una cantidad de principio activo de ácido hialurónico y/o sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg, preferiblemente de aproximadamente 800 mg. En particular, la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, puede administrarse con una cantidad de principio activo de ácido hialurónico o bien sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg, preferiblemente de aproximadamente 800 mg.

40 De acuerdo con la invención, por consiguiente, de manera orientada a los objetivos, se ajusta, en particular, a una composición altamente dosificada en relación con los componentes activos (a) o bien (b) que, además, se presenta preferiblemente lista para la aplicación con un volumen definido tal como se define previamente. Dado que la solicitante ha encontrado a este respecto, de manera totalmente sorprendente, que las cantidades de principio activo correspondientemente elevadas y ajustadas entre sí conducen, con una estabilidad simultáneamente elevada de la composición de acuerdo con la invención, a una actividad particularmente buena en relación con las enfermedades subyacentes del tracto genitourinario, en particular la cistitis, preferiblemente la cistitis intersticial, de modo que al respecto se presenta un óptimo de estabilidad o bien de acción. A este respecto, se otorga también al volumen especial, tal como se define previamente, una elevada importancia, en el sentido de que sobre esta base está presente una adaptación óptima de las cantidades de administración de la composición a aplicar o bien a instilar a la situación patológica, en particular en el caso de la cistitis, preferiblemente la cistitis intersticial, según lo cual puede presentarse, a saber, a menudo una capacidad reducida de la vejiga o bien una denominada vejiga contraída. Mediante la administración o bien instilación del volumen especial subyacente, puede aumentarse el tiempo o bien la duración de mantenimiento y, por consiguiente, la permanencia de la composición en la vejiga urinaria, lo cual continúa mejorando la actividad de la composición de acuerdo con la invención.

55 En el marco de la presente invención puede estar previsto en este caso que la composición esté incorporada o bien presente en un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en un recipiente de almacenamiento o bien de aplicación, a saber, en particular, lista para ser utilizada, dosificada o bien aplicada.

5 A este respecto, por consiguiente, la composición puede presentarse incorporada lista para el uso, la dosificación o bien la aplicación en un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en un recipiente de almacenamiento y/o de aplicación, preferiblemente en cantidades en volumen y/o con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml por cada recipiente o bien unidad de aplicación (unidad de dosificación).

10 En particular, a este respecto el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación de acuerdo con la invención puede ser una jeringa preferiblemente estéril, en particular una jeringa de aplicación, preferiblemente una jeringa de aplicación desechable, en particular con una capacidad o bien volumen de carga de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml, por recipiente o bien por unidad de aplicación (unidad de dosificación).. Frente a ello, el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación puede presentarse o bien estar configurado también en forma de un frasco perforable, preferiblemente con un cierre estéril, o similar.

15 Conforme al presente aspecto, la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención para la instilación o bien para la aplicación preferiblemente tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria.

20 En particular, la composición según la invención puede estar preparada para la administración o bien para la instilación o bien para la aplicación preferiblemente tópica en el tracto genitourinario, en particular en la vejiga urinaria. De igual manera, la composición según la invención puede administrarse a este respecto mediante instilación o bien para la aplicación preferiblemente tópica en tracto genitourinario, en particular en la vejiga urinaria.

25 De igual manera, la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención para el uso en el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, en particular cistitis aguda o crónica, preferiblemente cistitis intersticial, cistitis radiógena, cistitis crónicamente recidiva, quimiocistitis, cistitis crónica abacteriana y cistitis crónica bacteriana, de manera particularmente preferida cistitis intersticial.

30 De igual manera, la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención para el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, en particular cistitis aguda o crónica, preferiblemente cistitis intersticial, cistitis radiógena, cistitis crónicamente recidiva, quimiocistitis, cistitis crónica abacteriana y cistitis crónica bacteriana, de manera particularmente preferida cistitis intersticial.

35 La composición de acuerdo con la invención se adecua, por consiguiente, para el uso en el caso del tratamiento profiláctico o bien terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, en particular cistitis aguda o crónica, preferiblemente cistitis intersticial, cistitis radiógena, cistitis crónicamente recidiva, quimiocistitis, cistitis crónica abacteriana y cistitis crónica bacteriana, de manera particularmente preferida cistitis intersticial.

40 De igual manera, la composición de acuerdo con la invención se adecua, tal como se define en lo que antecede, para la preparación de un fármaco o bien medicamento para el tratamiento profiláctico o bien terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, en particular cistitis aguda o crónica, preferiblemente cistitis intersticial, cistitis radiógena, cistitis crónicamente recidiva, quimiocistitis, cistitis crónica abacteriana y cistitis crónica bacteriana, de manera particularmente preferida cistitis intersticial.

45 La composición o bien combinación de acuerdo con la invención, que contiene sulfato de condroitina o bien una sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)), por una parte, y ácido hialurónico o bien una sal del ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)), por otra parte, en cada caso en una concentración especial y, además de ello, un sistema tampón fosfato especial (componente (c)), conduce a través de la elevada estabilidad sorprendentemente encontrada, en particular la estabilidad al almacenamiento, más allá también a una actividad particularmente buena en relación con las enfermedades antes mencionadas. Una posible explicación del extraordinario efecto de la composición de acuerdo con la invención puede considerarse - sin desear limitarse o ajustarse a esta teoría - , que las sustancias activas de la composición de acuerdo con la invención interactúan de manera particularmente efectiva, en particular con el urotelio de la vejiga urinaria, presentándose a este respecto una adición o bien incorporación de las sustancias activas a esta capa, lo cual conduce a una reparación de la capa de glicosaminoglicano dañada por la enfermedad o bien a una regeneración respectiva. La reducción de la permeabilidad del urotelio ligada a este modo de acción - lo cual equivale en cierta medida a un efecto de "aislamiento" con respecto a la orina presente en la vejiga - conduce a un alivio claro de los síntomas condicionados por la enfermedad, en particular también en relación con los síntomas de dolor subyacentes. Así, el uso de la composición de acuerdo con la invención conduce, ya después de unos pocos tratamientos en el caso de pacientes afectados por las enfermedades antes mencionadas a un estado de salud significativamente mejorado. La

composición de acuerdo con la invención puede servir, por consiguiente en cierta medida al menos también para el reemplazo transitorio de una capa de glicosaminoglicano defectuosa del urotelio.

A este respecto, el modo de acción de la composición según la invención - sin desear ajustarse a ello - se ha de considerar, en particular, en una interacción determinadamente física en la que los principios activos de acuerdo con el componente (a) o bien (b) son incorporados o bien almacenados en el urotelio o bien se añaden a éste, de modo que se puede nivelar o bien compensar una pérdida de sulfato de condroitina o bien ácido hialurónico en la pared de la vejiga o bien en el urotelio, provocada particularmente por reacciones inflamatorias. Por consiguiente, en cierta medida está presente una regulación de permeabilidad o bien porosidad de la pared de la vejiga, lo cual conduce a una amortiguación de la reacción inflamatoria y, por consiguiente, a un apoyo de la cicatrización y, en conjunto, con ello, a una mejora del estado de salud. La composición de acuerdo con la invención forma casi una protección del epitelio de la vejiga frente a sustancias irritantes, tales como bacterias, microcristales o similares, actuando la composición según la invención como reemplazo y protección de la capa de glicosaminoglicano en la vejiga urinaria y en las vías urinarias eferentes.

Durante su uso, la composición de acuerdo con la invención puede ser instilada o bien aplicada tópicamente en la zona genitourinaria, particularmente en la vejiga urinaria. En este caso, la instilación o bien la aplicación debería tener lugar en la vejiga urinaria preferiblemente vaciada con anterioridad. A este respecto, la composición según la invención puede permanecer en la vejiga urinaria, por ejemplo, durante un espacio de tiempo de varios minutos hasta algunas horas, con el fin de posibilitar un efecto óptimo de los principios activos sobre el urotelio. Mediante la composición altamente concentrada prevista de acuerdo con la invención, se posibilita en este caso una interacción particularmente eficiente de los principios activos presentes en elevadas cantidades o bien dosis en forma de los componentes (a) o bien (b) con el urotelio, acompañado de una adición o bien un almacenamiento correspondientemente elevado de los principios activos en cuestión a la o bien en la capa subyacente de la vejiga urinaria.

A este respecto, puede procederse particularmente de manera que el volumen subyacente de la composición, el cual se encuentra particularmente en el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación a describir todavía más adelante, es instilado en la vejiga urinaria después del vaciado completo de la vejiga urinaria, en donde el volumen subyacente debería ascender particularmente a aproximadamente 50 ml. Con el fin de alcanzar resultados óptimos, la composición según la invención debería permanecer el mayor tiempo posible en la vejiga urinaria, y a saber - tal como se ha descrito precedentemente - durante un espacio de tiempo de varios minutos a varias horas.

Por ejemplo, en el marco del tratamiento de la cistitis puede procederse de manera de llevar a cabo la instilación de la composición de acuerdo con la invención durante un espacio de tiempo de cuatro semanas, en cada caso una vez por semana, debiendo ascender la respectiva dosis individual de sulfato de condroitina o bien componente (a) aproximadamente a 1.000 mg y la dosis individual de ácido hialurónico o bien componente (b) aproximadamente a 800 mg en un volumen de la composición de aproximadamente 50 ml. En el marco de una terapia de mantenimiento, la composición de acuerdo con la invención puede aplicarse a continuación, por ejemplo una vez al mes, en particular hasta que hayan desaparecido por completo los síntomas. Sin embargo, también se puede desviar del esquema de terapia a modo de ejemplo antes mencionado, en la medida en que sea necesario referido al caso individual.

Una ventaja adicional de los usos de la composición según la invención se ha de considerar, además, en que ésta es segura en relación con su aplicación y durante el tratamiento no deben manifestarse efectos secundarios dignos de mención, en particular dado que en el caso de las sustancias empleadas se trata de sustancias biocompatibles. La compatibilidad particularmente buena está relacionada, en particular, con el uso de sulfato de condroitina de origen marino o bien ácido hialurónico de origen no animal.

Mediante el uso orientado a los objetivos de las dosis o bien cantidades especiales antes mencionadas de sustancias activas a base de los componentes activos (a) y (b) se alcanza, además, una elevada eficacia de la composición de acuerdo con la invención, la cual no se ve influenciada de manera negativa por el sistema tampón fosfato especial. Más bien, el empleo preestablecido del sistema tampón en cuestión, de acuerdo con el componente (c) en combinación con las medidas adicionales de acuerdo con la invención conduce a una estabilización efectiva de la composición, lo cual conduce a una seguridad de uso y a un mantenimiento de la eficacia o bien de la eficiencia de acción elevados.

En resumen, en el caso de la composición de acuerdo con la invención se trata preferiblemente de un producto medicinal, el cual, de acuerdo con una forma de realización preferida de acuerdo con la invención, contiene una solución o bien dispersión altamente dosificada de los principios activos a base de los componentes (a) y (b).

En general, la composición puede administrarse al menos una vez a la semana, preferiblemente a lo largo de un espacio de tiempo de preferiblemente al menos un mes, mediante instilación o bien para la aplicación tópica en la vejiga urinaria.

En lo que respecta, además, a la composición de acuerdo con la invención como tal o bien a sus usos, la composición puede ser administrada o bien instilada o bien preferiblemente aplicada por vía tópica en la vejiga

5 urinaria particularmente con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida de aproximadamente 50 ml, y/o con una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg o bien con una cantidad de principio activo de ácido hialurónico o bien de sal de ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular (800 ± 60) mg, preferiblemente (800 ± 40) mg, de preferencia aproximadamente 800 mg, en particular al menos una vez a la semana, preferiblemente a lo largo de un espacio de tiempo de preferiblemente al menos un mes o bien puede prepararse para la administración al menos

10 semanal (al menos una vez a la semana), preferiblemente a lo largo de un espacio de tiempo de preferiblemente al menos un mes, mediante instilación o bien aplicación tópica en la vejiga urinaria.

La composición de acuerdo con la invención se distingue también a este respecto por una extraordinaria estabilidad al almacenamiento y por una elevada eficiencia de acción con cantidades de principio activo optimizadas al respecto, tal como se define precedentemente.

15 De acuerdo con un aspecto de nuevo adicional de la presente invención, la presente invención se refiere igualmente a un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular a un recipiente de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en forma de una jeringa preferiblemente estéril, en particular una jeringa de aplicación, preferiblemente una jeringa de aplicación desechable, preferiblemente para la instalación o bien para la aplicación preferiblemente tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria, que contiene una composición según la invención, tal como se define previamente.

20

A este respecto, la presente invención se refiere, de acuerdo con este aspecto, también a un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular a un recipiente de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en forma de una jeringa preferiblemente estéril, en particular una jeringa de aplicación, preferiblemente una jeringa de aplicación desechable, preferiblemente para la instilación o bien para la aplicación preferiblemente

25 tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria, que contiene una composición, particularmente tal como se define previamente,

en donde la composición contiene, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces, en particular farmacéuticamente eficaces

30 (a) sulfato de condroitina y/o una sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible en una concentración de principio activo de (1.000 ± 100) mg (componente a));

(b) ácido hialurónico y/o una sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible en una concentración de principio activo de (800 ± 80) mg (componente (b));

(c) un sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c));

(d) eventualmente, al menos un electrolito fisiológicamente compatible (componente (d));

35 en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9 y/o en donde la composición se ajusta a un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9.

De acuerdo con la invención, en este caso se prefiere que el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación presente una capacidad o bien volumen de carga de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml.

40

En particular, la composición puede presentar una cantidad de principio activo de (a) sulfato de condroitina o bien sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg.

45 Además, la composición puede presentar una cantidad de principio activo de (b) ácido hialurónico o bien sal de ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg, de preferencia de aproximadamente 800 mg.

De acuerdo con la invención puede estar previsto, además, que la composición presente el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una cantidad global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(87,5 \pm 85)$ mg, en particular en una cantidad global de $(87,5 \pm 75)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 62,5)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 50)$ mg, de manera particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 45)$ mg, de manera muy particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 40)$ mg, todavía más preferiblemente en una cantidad global de aproximadamente 87,5 mg.

50

En particular, la composición puede contener al electrolito (componente (d)) en una cantidad de (400 ± 300) mg, en particular en una cantidad de (400 ± 200) mg, preferiblemente en una cantidad de (400 ± 100) mg, preferiblemente en una cantidad de (400 ± 50) mg, de manera particularmente preferida en una cantidad de aproximadamente 400 mg.

- 5 De acuerdo con la invención, puede estar previsto, además, que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) esté presente en forma de una sal de metal alcalino, preferiblemente en forma de una sal sódica.

De igual manera, de acuerdo con la invención puede estar previsto que el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) esté presente en forma de sulfato de condroitina sódico (sodio-sulfato de condroitina).

Además, el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) puede presentarse en forma de una sal alcalina, preferiblemente en forma de una sal sódica, y/o en forma de un hialuronato alcalino.

15 En particular, el ácido hialurónico o bien la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) puede presentarse en forma de hialuronato sódico.

Además de ello, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede presentarse o bien estar configurado como un sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino. A este respecto, el metal alcalino puede elegirse de sodio y/o potasio, en particular sodio.

20 En particular, el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) puede presentarse o bien estar configurado como un sistema tampón dihidrógeno-fosfato sódico/monohidrógeno-fosfato sódico.

Además de ello, el electrolito (componente (d)) puede presentarse o bien estar configurado en forma de una sal alcalina, en particular en forma de un cloruro de metal alcalino, preferiblemente en forma de cloruro sódico. En particular, el electrolito (componente (d)) puede ser cloruro sódico.

25 En lo que se refiere además a la composición, ésta puede presentar un valor del pH en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4.

En particular, el valor del pH de la composición puede mantenerse constante o bien ajustarse en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4. El valor del pH puede ajustarse o bien predeterminarse preferiblemente mediante el sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino (componente (c)).

30 En particular, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de al menos 2.000 mPas, en particular de al menos 4.000 mPas, preferiblemente de al menos 5.000 mPas, preferiblemente de al menos 5.250 mPas.

De igual manera, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica de a lo sumo 7.900 mPas, en particular de a lo sumo 6.900 mPas, preferiblemente de a lo sumo 6.000 mPas, de preferencia de a lo sumo 5.750 mPas.

Además, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C, una viscosidad dinámica en el intervalo de 2.000 mPas a 7.900 mPas, en particular en el intervalo de 4.000 mPas a 6.900 mPas, preferiblemente en el intervalo de 5.000 mPas a 6.000 mPas, de preferencia en el intervalo de 5.250 mPas a 5.750 mPas.

40 Además, la composición puede presentar una osmolalidad en el intervalo de 150 mosmol/kg a 600 mosmol/kg, en particular en el intervalo de 200 mosmol/kg a 550 mosmol/kg, preferiblemente en el intervalo de 250 mosmol/kg a 500 mosmol/kg, preferiblemente en el intervalo de 275 mosmol/kg a 450 mosmol/kg, de manera particularmente preferida en el intervalo de 300 mosmol/kg a 400 mosmol/kg.

Además, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) una densidad en el intervalo de 1,001 g/cm³ a 1,5 g/cm³, en particular en el intervalo de 1,005 g/cm³ a 1,25 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,1 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,075 g/cm³, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,0075 g/cm³ a 1,05 g/cm³.

En particular, la composición puede presentar, a una temperatura de 20 °C y a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) una densidad relativa, referida al agua pura, en el intervalo de 1,001 a 1,5, en particular en el intervalo de 1,005 a 1,25, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 a 1,1, preferiblemente en el intervalo de 1,0075 a 1,075, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,0075 a 1,05.

De acuerdo con la invención se prefiere que el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación contenga la composición, en particular lista para el uso, la dosificación o bien la aplicación con un volumen de (50 ± 10) ml, en

particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de 50 ml.

5 En particular, la composición puede presentarse con un volumen de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml.

De acuerdo con la invención se prefiere, además, que la composición esté presente en forma de composición acuosa. En particular, la composición puede estar basada en agua o bien puede presentarse formulada de forma acuosa, en particular en forma de una solución acuosa o bien suspensión acuosa, preferiblemente en forma de una solución acuosa.

10 En particular, la composición puede contener agua, en particular agua purificada. En particular, la composición puede contener agua como soporte (excipiente) farmacéuticamente compatible. De acuerdo con la invención, la composición puede estar configurada sobre una base acuosa. A este respecto, la composición puede presentar un contenido en agua de al menos 50% en peso, en particular de al menos 75% en peso, preferiblemente de al menos 80% en peso, de preferencia de al menos 90% en peso, de manera particularmente preferida de al menos 95% en peso, referido a la composición.

15 De acuerdo con la invención, la composición según la invención para el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación puede componerse de los componentes (a), (b), (c) y, eventualmente, (d), así como de agua,

20 Para particularidades adicionales al dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación de acuerdo con la invención, que contiene la composición según la invención, puede remitirse, además, a las explicaciones de los restantes aspectos de la invención que son correspondientemente válidas en relación con el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación de acuerdo con la invención.

25 Además de ello, la presente invención - de acuerdo con un aspecto de nuevo adicional de la presente invención - se refiere también a la unidad de envasado según la invención que contiene al menos un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación tal como se define previamente. A este respecto, el dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación puede incorporarse en una envoltura exterior que le proteja de contaminaciones. Para particularidades adicionales a la unidad de envasado de acuerdo con la invención, puede remitirse a las explicaciones de los restantes aspectos de la invención que son correspondientemente válidas en relación con la unidad de envasado de acuerdo con la invención.

30 Finalmente, la presente invención - de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención - se refiere también al kit de acuerdo con la invención, en particular a un sistema de instilación, que comprende (i) al menos un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación tal como se define previamente y (ii) al menos una composición tal como se define previamente, en particular en donde la composición se presenta preferiblemente lista para el uso, la dosificación o bien la aplicación en el dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación, y (iii) al menos un dispositivo de instilación conectable al dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en forma de un tubo flexible de instilación o similar.

35 Sobre la base del kit de acuerdo con la invención se proporciona, en particular, un correspondiente sistema de instilación con una manipulabilidad sencilla, una disponibilidad rápida y una elevada seguridad de aplicación.

40 Para particularidades adicionales al kit de acuerdo con la invención puede remitirse a las explicaciones precedentes con respecto a los restantes aspectos de la invención que son correspondientemente válidos en relación con el kit de acuerdo con la invención.

45 En el marco de la presente invención se proporciona, por consiguiente, en conjunto, basándose en la composición de acuerdo con la invención con los componentes activos altamente dosificados, un concepto global eficiente para el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, tal como de la cistitis, preferiblemente la cistitis intersticial, disponiendo la composición de acuerdo con la invención, junto a una elevada eficacia en relación con las enfermedades subyacentes con efectos secundarios al mismo tiempo escasos y una extraordinaria manipulabilidad, de una estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento significativamente incrementada.

50 Otras ejecuciones, modificaciones y variaciones, así como ventajas de la presente invención se pueden reconocer y realizar sin más por el experto en la materia al leer la memoria descriptiva, sin que abandone con ello el marco de la presente invención.

Los siguientes ejemplos de realización sirven exclusivamente para la explicación de la presente invención, sin limitar sin embargo a ellos la presente invención.

Ejemplos de realización

1. Ejemplos de preparación

Para la preparación de en cada caso 50 ml de una solución acuosa, transparente, dado el caso ligeramente de color amarillento de composiciones de acuerdo con la invención, se procede de manera en sí conocida para el experto en la materia.

Primeramente, a la temperatura ambiente y a la presión ambiental se dispone en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador una cantidad parcial definida (en particular, aproximadamente 75% del volumen final deseado) de agua purificada. Bajo agitación se añaden primeramente un electrolito en forma de cloruro sódico y posteriormente los componentes del sistema tampón en forma de dihidrógeno-fosfato de sodio e hidrógeno-fosfato disódico. Después de la disolución completa de los componentes, se determina el valor del pH y se ajusta al valor deseado (p. ej., valor del pH de aprox. 7) dado el caso utilizando ácido fosfórico o lejía de sosa.

A continuación, se añaden las cantidades y los tipos de los principios activos y las sustancias constitutivas adicionales especificados en lo que sigue en los ejemplos de recetas, bajo agitación, y a saber el componente (a) en forma de sal de sulfato de condroitina (sulfato de condroitina sódico) y el componente (b) en forma de hialuronato sódico. La solución se completa con agua adicional hasta el volumen final deseado de 50 ml.

A continuación, se determina de nuevo el valor del pH de la composición obtenida y eventualmente se continúa regulando. También se examinan las restantes especificaciones correspondientes de las soluciones en cuanto a los intervalos de valores ajustados o bien preseleccionados (p. ej., osmolalidad; densidad relativa; pureza microbiológica y esterilidad; exclusión de impurezas, en particular productos de degradación de las sustancias constitutivas y los principios activos; viscosidad; aspecto).

La solución obtenida de esta manera puede someterse a continuación a una filtración en condiciones estériles, por ejemplo con ayuda de nitrógeno a través de una bujía filtrante con sistema de filtración especial y posteriormente envasarse en un recipiente de recepción o bien de aplicación, en particular estéril, tal como una jeringa de material sintético o similar. La composición obtenida puede utilizarse para exámenes de estabilidad adicionales o para correspondientes exámenes de aplicación o bien de actividad correspondientes.

Según esta prescripción de preparación general se preparan las recetas o bien composiciones especificadas en lo que sigue mediante disolución en agua de los siguientes componentes con las cantidades cuantitativas respectivas (cantidad pesada en el caso de la preparación de la composición):

Composición A1 (datos por cada 50 ml de composición)

Sustancia constitutiva	Cantidad/mg	Calidad
Sulfato de condroitina sódico, $M_n = 15 \text{ kDA}$; $M_w = 100 \text{ kDA}$; $M_z = 430 \text{ kDA}$	1.000	F. Eur.
Hialuronato sódico $M_n = 55 \text{ kDA}$; $M_w = 200 \text{ kDA}$; $M_z = 700 \text{ kDA}$	800	F. Eur.
Sistema tampón: Dihidrógeno-fosfato sódico ($\text{NaH}_2(\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)/ hidrógeno-fosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	11 76	F. Eur.
Electrolito (cloruro sódico)	395	F. Eur.
Agua purificada	hasta 50 ml	F. Eur.

El valor del pH de la composición A1 asciende, además, a aproximadamente 7,2. Además, la presente composición presenta una viscosidad dinámica de aproximadamente 5.600 mPas y la densidad asciende aproximadamente a $1,022 \text{ g/cm}^3$ (20 °C y presión atmosférica). La osmolalidad de la presente composición asciende, además, a aproximadamente 370 mosmol/kg.

Composiciones B1 a B4

Se preparan composiciones adicionales correspondientes a la composición A1, pero con la condición de que se empleen diferentes cantidades de sulfato de condroitina sódico:

Composición	Cantidad de sulfato de condroitina sódico/mg
Composición B1	850
Composición B2	900
Composición B3	1.100
Composición B4	1.150

5 Composiciones B5 a B8

Se preparan composiciones adicionales correspondientes a la composición A1, pero con la condición de que se empleen diferentes cantidades de hialuronato sódico:

Composición	Cantidad de hialuronato sódico/mg
Composición B5	720
Composición B6	680
Composición B7	880
Composición B8	940

Composiciones C1 a C2

- 10 Se preparan de nuevo otras composiciones correspondientemente a la composición A1, pero con la condición de que el sulfato de condroitina sódico (CS-Na) se emplee en una cantidad empleada al respecto de en cada caso 1.000 mg con diferentes masas molares:

Composición	CS-Na	CS-Na	CS-Na
	M _n	M _w	M _z
Composición C1	1 kDA	5 kDA	50 kDA
Composición C2	35 kDA	250 kDA	1.100 kDA

Composiciones D1 y D2

- 15 Se preparan de nuevo otras composiciones correspondientemente a la composición A1, pero con la condición de que el hialuronato sódico (HA-Na) se emplee en una cantidad empleada al respecto de en cada caso 800 mg con diferentes masas molares:

Composición	HA-Na	HA-Na	HA-Na
	M _n	M _w	M _z
Composición D1	2 kDA	4 kDA	275 kDA
Composición D2	275 kDA	325 kDA	1.750 kDA

Composiciones E1 a E4

En composiciones de nuevo adicionales a base de la composición A1, se varía el valor del pH tal como se representa en lo que sigue:

Composición	Valor del pH
Composición E1	5,5
Composición E2	6,1
Composición E3	7,9
Composición E4	8,5

5 Composiciones F1 a F4

En el caso de composiciones de nuevo adicionales, se varía el sistema tampón; para ello, se emplean cantidades que se correlacionan con respecto al sistema tampón fosfato empleado en la composición A1 de sistemas tampón a base de ácido carbónico/bicarbonato, ácido acético/acetato, ácido carbónico/silicato y ácido cítrico/citrato; las composiciones F1 a F4 corresponden, por consiguiente, a la composición A1, con la condición de que a este respecto se emplee un sistema tampón de otro tipo (comparativo).

10

Composición	Sistema tampón
Composición F1	Ácido carbónico/bicarbonato
Composición F2	Ácido acético/acetato
Composición F3	Ácido carbónico/silicato

2. Exámenes de estabilidad

En cargas respectivas de la composición de acuerdo con las recetas precedentemente descritas se llevan a cabo exámenes de estabilidad.

15 Para este fin, a correspondientes tiempos o bien momentos de almacenamiento se determina, por una parte, el contenido global de productos de degradación de los componentes empleados en las composiciones indicadas, a saber, en cada caso al comienzo de los exámenes y en el caso de correspondientes tiempos de almacenamiento de 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses y 39 meses. Por otra parte, a lo largo del mismo espacio de tiempo de almacenamiento a los tiempos de almacenamiento antes mencionados tiene lugar también una determinación del valor del pH, así como de la viscosidad.

20

El almacenamiento tiene lugar en este caso para una primera carga de las composiciones a una temperatura de $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ y a una humedad relativa del aire del entorno de $(60 \pm 5)\%$ h.r. (Tablas 1A a 1F siguientes).

Además, para una carga adicional de las composiciones se lleva a cabo un almacenamiento a una temperatura de $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ y a una humedad relativa del aire del entorno de $(75 \pm 5)\%$ h.r. (Tablas 2A a 2F siguientes).

25 Las siguientes Tablas 1A a 1F y 2A a 2F muestran los resultados determinados al respecto. En las siguientes tablas “++” significa un contenido global de productos de degradación (“degradación”) en el momento de almacenamiento respectivo de a lo sumo 3%, referido a la concentración global de los componentes o bien a una modificación del valor del pH (“pH”) o bien de la viscosidad (“Visco”) en el momento de almacenamiento respectivo de a lo sumo 3%, referido al valor de partida respectivo. Además, “+” significa un contenido global de productos de degradación en el momento de almacenamiento respectivo de a lo sumo 5%, referido a la concentración global de los componentes o bien a una modificación del valor del pH o bien de la viscosidad en el momento de almacenamiento respectivo de a lo sumo 5%, referido al valor de partida respectivo. Finalmente “-” significa un contenido global de productos de degradación en el momento de almacenamiento respectivo de más de 5%, referido a la concentración global de los componentes, o bien a una modificación del valor del pH o bien de la viscosidad en el momento de almacenamiento respectivo de más de 5%, referido al valor de partida respectivo.

30

35

ES 2 769 059 T3

Tabla 1A [(25 ± 2) °C y (60 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
A1	Degradación	++	++	++	++	++	++	++
	pH	++	++	++	++	++	++	++
	Visco	++	++	++	++	++	++	++

Tabla 1B [(25 ± 2) °C y (60 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
B1	Degradación	++	++	+	+	+	+	+
	pH	++	++	++	++	+	+	+
	Visco	++	++	++	++	+	+	+
B2	Degradación	++	++	++	++	++	++	+
	pH	++	++	++	++	++	++	+
	Visco	++	++	++	++	++	+	+
B3	Degradación	++	++	++	++	++	++	+
	pH	++	++	++	++	++	++	+
	Visco	++	++	++	++	+	+	+
B4	Degradación	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visco	++	++	++	+	+	+	+
		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
B5	Degradación	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visco	++	++	++	+	+	+	+
B6	Degradación	++	++	++	++	+	+	+
	pH	++	++	++	++	++	+	+
	Visco	++	++	++	++	++	+	+
B7	Degradación	++	++	++	++	+	+	+
	pH	++	++	++	++	++	++	+
	Visco	++	++	++	+	+	+	+
B8	Degradación	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visco	++	++	+	+	+	+	+

ES 2 769 059 T3

Tabla 1C [(25 ± 2) °C und (60 ± 5)% r.H.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
C1	Abbau	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visko	++	++	+	+	+	+	+
C2	Abbau	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	++	+	+	+
	Visko	++	++	++	++	+	+	+

Tabla 1D [(25 ± 2) °C und (60 ± 5)% r.H.]:

		3M	6M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
D1	Abbau	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visko	++	++	+	+	+	+	+
D2	Abbau	++	++	+	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visko	++	++	++	+	+	+	+

Tabla 1E [(25 ± 2) °C y (60 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
E1	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	+	+	+	+	-
	Visco	++	++	++	++	++	-	-
E2	Degradación	++	++	++	++	++	+	+
	pH	++	++	++	++	++	+	+
	Visco	++	++	++	++	++	+	+
E3	Degradación	++	++	++	++	+	+	+
	pH	++	++	++	++	++	+	+
	Visco	++	++	++	++	+	+	+
E4	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	++	+	+	+	-
	Visco	++	++	+	+	+	+	-

ES 2 769 059 T3

Tabla 1F [(25 ± 2) °C y (60 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
F1	Degradación	++	++	+	-	-	-	-
	pH	++	++	+	+	+	-	-
	Visco	++	++	+	+	-	-	-
F2	Degradación	++	++	+	+	-	-	-
	pH	++	++	+	+	+	-	-
	Visco	++	++	+	+	+	-	-
F3	Degradación	++	++	+	+	-	-	-
	pH	++	++	+	+	-	-	-
	Visco	++	++	+	+	+	-	-
F4	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	+	+	+	-	-
	Visco	++	++	+	+	+	-	-

Tabla 2A [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
A1	Degradación	++	++	++	++	++	+	+
	pH	++	++	++	++	+	+	+
	Visco	++	++	++	++	++	+	+

Tabla 2B [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
B1	Degradación	++	++	++	+	+	+	-
	pH	++	++	+	+	+	+	-
	Visco	++	++	+	+	+	+	-
B2	Degradación	++	++	++	++	+	+	-
	pH	++	++	++	++	+	+	+
	Visco	++	++	++	+	+	+	+
B3	Degradación	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visco	++	++	++	++	+	+	+
B4	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	+	++	+	+	-

ES 2 769 059 T3

	Visco	++	+	+	+	+	-	-
		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
B5	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	++	+	+	-	-
	Visco	++	++	++	+	+	-	-
B6	Degradación	++	++	++	+	+	+	-
	pH	++	++	++	++	++	+	-
	Visco	++	++	++	++	++	+	-
B7	Degradación	++	++	++	++	+	+	-
	pH	++	++	++	++	+	+	-
	Visco	++	++	++	+	+	-	-
B8	Degradación	++	+	+	+	-	-	-
	pH	++	++	+	+	+	-	-
	Visco	++	++	++	+	+	-	-

Tabla 2C [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
C1	Degradación	++	++	++	+	+	+	+
	pH	++	++	+	+	+	+	-
	Visco	++	+	+	+	+	+	-
C2	Degradación	++	++	+	+	+	-	-
	pH	++	++	++	+	+	+	-
	Visco	++	++	+	+	+	-	-

Tabla 2D [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
D1	Degradación	++	++	+	+	+	+	-
	pH	++	++	+	+	+	+	+
	Visco	++	+	+	+	+	+	-
D2	Degradación	++	++	+	+	+	+	-
	pH	++	++	+	+	+	+	-
	Visco	++	+	+	+	-	-	-

Tabla 2E [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
E1	Degradación	+	+	+	+	-	-	-
	pH	++	+	+	+	-	-	-
	Visco	++	+	+	+	-	-	-
E2	Degradación	++	++	++	+	+	+	-
	pH	++	++	++	+	+	+	-
	Visco	++	++	++	+	+	+	-
E3	Degradación	++	++	++	+	+	-	-
	pH	++	++	++	+	+	+	+
	Visco	++	++	++	++	+	-	-
E4	Degradación	++	+	+	+	+	-	-
	pH	++	++	+	+	+	-	-
	Visco	++	+	+	+	+	-	-

Tabla 2F [(40 ± 2) °C y (75 ± 5)% h.r.]:

		3 M	6 M	12 M	18 M	24 M	36 M	39 M
F1	Degradación	++	+	-	-	-	-	-
	pH	++	+	+	-	-	-	-
	Visco	++	+	+	-	-	-	-
F2	Degradación	++	+	+	-	-	-	-
	pH	++	+	+	+	-	-	-
	Visco	++	+	+	+	-	-	-
F3	Degradación	+	-	-	-	-	-	-
	pH	++	+	-	-	-	-	-
	Visco	+	+	-	-	-	-	-
F4	Degradación	++	++	+	-	-	-	-
	pH	++	++	+	+	-	-	-
	Visco	++	+	+	-	-	-	-

5 Una medida característica de la estabilidad de una composición es, por una parte, la constancia del valor del pH o bien de la viscosidad, así como la constancia del contenido en principios activos (es decir, componente (a), así como componente (b)). Además, se puede determinar el contenido en productos de degradación en la composición, con el fin de evaluar la estabilidad de la composición.

10 Ante estos antecedentes, los exámenes de estabilidad llevados a cabo demuestran que tanto la cantidad de los componentes de principios activos en la composición como su peso molecular especial y, además de ello, también el valor del pH y de manera determinante también el sistema tampón empleado ejercen una influencia significativa sobre la estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento de las composiciones subyacentes, en donde la composición A1 con el ajuste especial de los componentes presenta las mejores propiedades al respecto.

Además, los exámenes demuestran, utilizando sistemas tampón diferentes, que solo con el sistema tampón fosfato utilizado de acuerdo con la invención se puede alcanzar de manera determinante una estabilidad a largo plazo fiable. Dado que los exámenes de estabilidad de la solicitante demuestran, de manera sorprendente, que solo un sistema tampón fosfato de este tipo - frente a otros sistemas tampón posibles empleables - determina la estabilización a largo plazo pretendida y fiable de la composición de acuerdo con la invención también a lo largo de grandes espacios de tiempo. Por el contrario, con otros sistemas tampón que se pueden emplear en el intervalo de valores de pH equiparables, tales como, p. ej., un sistema tampón de ácido carbónico/bicarbonato, un sistema tampón de ácido carbónico/silicato, un sistema tampón de ácido acético/acetato, un sistema tampón de ácido cítrico/citrato o similar no se pueden obtener o bien no siempre de manera fiable resultados de estabilidad buenos de este tipo. Sin desear ajustarse a una determinada teoría, este efecto del sistema tampón fosfato empleado de acuerdo con la invención se puede atribuir posiblemente también a efectos secundarios, por ejemplo en relación con la estabilización adicional de la matriz o bien del hidrogel a base de los componentes (a) o bien (b) en la composición.

Como confirman los resultados recogidos precedentemente de los exámenes de estabilidad de la solicitante, para encontrar una composición estable para el tratamiento de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, se requirió a modo de la presente invención una complejidad de investigación intensa por parte de la solicitante.

Los exámenes de estabilidad precedentes demuestran, además, también la complejidad de la tanda de solución encontrada por la solicitante. A ellos pertenecen la presencia común de los principios activos o bien componentes (a) y (b) en cantidades definidas bajo el mantenimiento o bien el mantenimiento constante simultáneo del valor del pH de la composición en el intervalo previamente definido - al igual que otros factores tales como la elección del sistema tampón adecuado.

El enfoque de solución de acuerdo con la invención se contenta como resultado final, de manera sorprendente, solo con unas pocas sustancias constitutivas adicionales, las cuales no perjudican, sin embargo, la actividad farmacológica de los principios activos subyacentes; esto es de importancia decisiva en relación con el efecto farmacéutico pretendido.

Por último, pero no por eso menos importante, en su conjunto la extraordinaria estabilidad a largo plazo de la composición de acuerdo con la invención.

3. Observaciones de aplicación y estudios de actividad

A grupos respectivos de voluntarios con una cistitis intersticial (es decir, no bacteriana) diagnosticada se les administra, a lo largo de un espacio de tiempo de dos meses, las composiciones A1, así como B1, B4 (cantidad de sulfato de condroitina sódico); B5, B8 (cantidad de hialuronato sódico); C1, C2 (masa molar de sulfato de condroitina sódico); D1, D2 (masa molar de hialuronato sódico), así como E1 y E4 (valor del pH), arriba indicadas. La administración tiene lugar mediante instilación en la vejiga urinaria. La administración se repite semanalmente en cada caso a lo largo de un espacio de tiempo de dos meses. El volumen de la composición instilada asciende en cada caso a 50 ml. Por cada tanda o bien composición se examinan 10 voluntarios. Los intervalos de examen ascienden en cada caso a 1 semana, 2 semanas, 1 mes y, finalmente, 2 meses, en cada caso referidos al día de la primera instilación. En este caso, se llevan a cabo los siguientes complejos de examen:

a) En el marco del primer complejo de examen, los voluntarios indican su sensación subjetiva con ayuda de una escala de notas escolares del 1 al 6 (1 = muy bien a 6 = insuficiente), siendo posibles también valores intermedios arbitrarios. En el caso de este examen se enfoca en particular a dolores en la zona de la vejiga urinaria así como de la pelvis, ganas excesivas de orinar y una pequeña capacidad de la vejiga urinaria. Se determinan los valores medios respectivos, así como las desviaciones estándar correspondientes.

b) En un segundo examen, un mes después de la primera aplicación de las composiciones antes mencionadas, se lleva a cabo en los respectivos grupos de voluntarios, una citoscopia (endoscopia de la vejiga), teniendo lugar mediante endoscopia un dictamen visual del urotelio de la vejiga.

c) Además de ello, al comienzo del ensayo, así como al cabo de un mes, se toman muestras de orina y se determina el contenido en glicosaminoglicano en la orina en base al procedimiento según *Whitley et al.* (véase *C. B., Ridnour, M. D. Draper, K. A., Dutton, C. M. y Negila, J. P.*: Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glicosaminoglycan excretion. *Clin. Chem.*, 35: 374, 1989), en donde los glicosaminoglicanos presentes en la orina se tiñen mediante azul dimetilmetileno y a continuación se determinan espectroscópicamente sus concentraciones. A este respecto, es conocido que en el caso de pacientes con cistitis intersticial diagnosticada se presenta una concentración de glicosaminoglicano presente en la orina que se desvía de la concentración en el caso de pacientes sanos, es decir, en el caso de pacientes sin diagnóstico de una cistitis intersticial. A este respecto, se conoce también que en el caso de pacientes con una cistitis intersticial ampliamente progresiva o bien crónica, el contenido en glicosaminoglicano en la orina está reducido en comparación con un grupo control sin diagnosticar, mientras que el contenido en glicosaminoglicano en la orina en

el caso de voluntarios con cistitis intersticial está incrementada en el estadio inicial o bien en un estadio que no ha progresado.

5 Los exámenes y estudios de actividad demuestran que para la composición A1 está presente, en comparación con las otras composiciones, tal como se indica precedentemente, la mejor actividad en relación con el tratamiento de la enfermedad subyacente en forma de cistitis intersticial. En particular, puede observarse una clara mejoría del bienestar de salud, en donde, además, en el caso de voluntarios del grupo tratado con la composición A1 está presente un moco casi intacto de la vejiga y, además, no se presentan lesiones ni hemorragias en el urotelio. Además, está presente una clara mejora del contenido de glicosaminoglicano. Los exámenes demuestran, por consiguiente, en conjunto, la extraordinaria actividad terapéutica de la concepción de acuerdo con la invención.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición, en donde la composición contiene, en combinación y en cada caso en cantidades eficaces

(a) sulfato de condroitina y/o una sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible en una concentración de (20 ± 2) mg/ml (componente (a)); y

5 (b) ácido hialurónico y/o una sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible en una concentración de $(16 \pm 1,6)$ mg/ml (componente (b)); y

en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9 y/o en donde la composición se ajusta a un valor del pH en el intervalo de 6,1 a 7,9,

caracterizada por que la composición

10 (c) contiene un sistema tampón de dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)).

2. Composición según la reivindicación 1,

en donde la composición presenta el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) en una concentración de $(20 \pm 1,5)$ mg/ml, en particular en una concentración de (20 ± 1) mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(20 \pm 0,5)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una
15 concentración de aproximadamente 20 mg/ml; y/o

en donde el sulfato de condroitina o bien la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un peso molecular (masa molar) medio numérico Mn en el intervalo de 2 kDa a 200 kDa, en particular en el intervalo de 5 kDa a 150 kDa, preferiblemente en el intervalo de 10 kDa a 100 kDa, preferiblemente en el intervalo de 12 kDa a 75 kDa; y/o

20 en donde el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un peso molecular (masa molar) medio ponderal Mw en el intervalo de 10 kDa a 200 kDa, en particular en el intervalo de 15 kDa a 175 kDa, preferiblemente en el intervalo de 20 kDa a 150 kDa, preferiblemente en el intervalo de 30 kDa a 120 kDa; y/o

25 en donde el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un peso molecular (masa molar) medio centrifugo Mz en el intervalo de 30 kDa a 1.000 kDa, en particular en el intervalo de 40 kDa a 800 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 600 kDa, preferiblemente en el intervalo de 100 kDa a 450 kDa; y/o

30 en donde el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal Mw y el peso molecular medio numérico Mn de al menos 1, en particular de al menos 1,2, preferiblemente de al menos 1,5, de preferencia de al menos 2; y/o

35 en donde el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal Mw y el peso molecular medio numérico Mn de a lo sumo 30, en particular a lo sumo 20, preferiblemente a lo sumo 10, de preferencia a lo sumo 8; y/o

en donde el sulfato de condroitina y/o la sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente del peso molecular medio ponderal Mw y el peso molecular medio numérico Mn en el intervalo de 1 a 30, en particular en el intervalo de 1,2 a 20, preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 10, preferiblemente en el intervalo de 2 a 8.

40 3. Composición según la reivindicación 1 o 2,

en donde la composición contiene el ácido hialurónico y/o la sal del ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) en una concentración de $(16 \pm 1,2)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(16 \pm 0,8)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(16 \pm 0,4)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 16 mg/ml; y/o

45 en donde el ácido hialurónico y/o la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible presenta un peso molecular (masa molar) medio numérico Mn en el intervalo de 10 kDa a 300 kDa, en particular en el intervalo de 20 kDa a 275 kDa, preferiblemente en el intervalo de 30 kDa a 260 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 250 kDa, de manera particularmente preferida en el intervalo de 75 kDa a 200 kDa; y/o

50 en donde el ácido hialurónico y/o la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible presenta un peso molecular (masa molar) medio ponderal Mw en el intervalo de 10 kDa a 500 kDa, en particular en

el intervalo de 20 kDa a 450 kDa, preferiblemente en el intervalo de 50 kDa a 425 kDa, preferiblemente en el intervalo de 100 kDa a 400 kDa, de manera particularmente preferida en el intervalo de 150 kDa a 395 kDa; y/o

5 en donde el ácido hialurónico y/o la sal del ácido hialurónico (componente (b)) fisiológicamente compatible presenta un peso molecular (masa molar) medio centrífugo M_z en el intervalo de 80 kDa a 1.500 kDa, en particular en el intervalo de 100 kDa a 1.250 kDa, preferiblemente en el intervalo de 200 kDa a 1.000 kDa, preferiblemente en el intervalo de 300 kDa a 750 kDa; y/o

10 en donde el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n de al menos 1, en particular de al menos 1,1, preferiblemente de al menos 1,2, de preferencia de al menos 1,3, de manera particularmente preferida de al menos 1,4; y/o

15 en donde el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n de a lo sumo 50, en particular de a lo sumo 25, preferiblemente de a lo sumo 10, de preferencia de a lo sumo 5, de manera particularmente preferida de a lo sumo 3; y/o

20 en donde el ácido hialurónico y/o la sal de ácido hialurónico fisiológicamente compatible (componente (b)) presenta un índice de polidispersidad (PDI), calculado como cociente a base del peso molecular medio ponderal M_w y el peso molecular medio numérico M_n en el intervalo de 1 a 50, en particular en el intervalo de 1,1 a 25, preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 10, de preferencia en el intervalo de 1,3 a 5, de manera particularmente preferida en el intervalo de 1,4 a 3.

25 4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición contiene el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una concentración global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(1,75 \pm 1,65)$ mg/ml, en particular en una concentración global de $(1,75 \pm 1,5)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración global de $(1,75 \pm 1,25)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración global de $(1,75 \pm 1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración global de $(1,75 \pm 0,9)$ mg/ml, de manera muy particularmente preferida en una concentración global de $(1,75 \pm 0,8)$ mg/ml, todavía más preferiblemente en una concentración global de aproximadamente 1,75 mg/ml; y/o

30 la composición contiene al sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una cantidad global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(87,5 \pm 85)$ mg, en particular en una cantidad global de $(87,5 \pm 75)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 62,5)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 50)$ mg, de manera particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 45)$ mg, de manera muy particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 40)$ mg, todavía más preferiblemente en una cantidad global de aproximadamente 87,5 mg; y/o

35 en donde la composición contiene el dihidrógeno-fosfato del sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)), en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en una concentración de $(0,2 \pm 0,19)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(0,2 \pm 0,15)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(0,2 \pm 0,125)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(0,2 \pm 0,1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 0,2 mg/ml; y/o

40 en donde la composición contiene el monohidrógeno-fosfato del sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)), en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en una concentración de $(1,5 \pm 1,4)$ mg/ml, en particular en una concentración de $(1,5 \pm 1,25)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(1,5 \pm 1,1)$ mg/ml, preferiblemente en una concentración de $(1,5 \pm 1)$ mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de $(1,5 \pm 0,75)$ mg/ml, de manera muy particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 1,5 mg/ml; y/o

45 en donde la composición contiene el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una relación ponderal (relación de concentraciones) de dihidrógeno-fosfato a monohidrógeno-fosfato [dihidrógeno-fosfato:monohidrógeno-fosfato], en particular referido a la cantidad pesada en la preparación y/o la provisión de la composición, en un intervalo de 2:1 a 1:100, preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:75, preferiblemente en el intervalo de 1:2 a 1:50, de manera particularmente preferida en intervalo de 1:5 a 1:25.

5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

50 el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) se presenta y/o está configurado como un sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino; en particular, el metal alcalino se elige de sodio y/o potasio, en particular sodio; y/o

en donde el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) se presenta y/o está configurado como sistema tampón dihidrógeno-fosfato sódico/monohidrógeno-fosfato sódico; y/o

en donde el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) se presenta y/o está configurado como sistema tampón $\text{NaH}_2(\text{PO}_4)/\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$, en particular como sistema tampón $\text{NaH}_2(\text{PO}_4)$ $2 \text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4)$ $2 \text{H}_2\text{O}$; y/o

5 en donde el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) sirve y/o se emplea para el ajuste o bien el mantenimiento constante del valor del pH de la composición.

6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

10 la composición contiene al electrolito (componente (d)) en una concentración de (8 ± 6) mg/ml, en particular en una concentración de (8 ± 4) mg/ml, preferiblemente en una concentración de (8 ± 2) mg/ml, preferiblemente en una concentración de (8 ± 1) mg/ml, de manera particularmente preferida en una concentración de aproximadamente 8 mg/ml; y/o

en donde el electrolito (componente (d)) está presente en forma de una sal alcalina, en particular en forma de un cloruro de metal alcalino, preferiblemente en forma de cloruro sódico y/o en donde el electrolito (componente (d)) es cloruro sódico.

7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

15 la composición presenta un valor del pH en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4; y/o

en donde el valor del pH de la composición se mantiene constante o bien se ajusta en un intervalo de 6,6 a 7,7, en particular en un intervalo de 6,9 a 7,6, preferiblemente en un intervalo de 7,1 a 7,4; y/o

20 en donde el valor del pH se ajusta o bien se predetermina mediante el sistema tampón dihidrógeno-fosfato alcalino/monohidrógeno-fosfato alcalino (componente (c)); y/o

en donde la composición está presente en forma de composición acuosa y/o en donde la composición se basa en agua y/o está presente formulada de forma acuosa, en particular, en forma de una solución acuosa y/o suspensión acuosa, preferiblemente en forma de una solución acuosa; y/o

25 en donde la composición contiene agua, en particular agua purificada y/o en donde la composición contiene agua como soporte (excipiente) farmacéuticamente compatible y/o en donde la composición está configurada sobre una base acuosa; y/o

en donde la composición presenta un contenido en agua de al menos 50% en peso, en particular de al menos 75% en peso, preferiblemente de al menos 80% en peso, de preferencia de al menos 90% en peso, de manera particularmente preferida de al menos 95% en peso, referido a la composición; y/o

30 en donde la composición se compone de los componentes (a), (b), (c) y eventualmente (d) antes mencionados, así como eventualmente agua, en particular agua purificada.

8. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

35 la composición es estable, en particular estable al almacenamiento a temperaturas en el intervalo de 20 °C a 45 °C, a una presión de 1.013,25 mbar (presión atmosférica) y a una humedad relativa del aire en el intervalo de 50% a 90%, durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, de preferencia al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses; en particular, en donde la composición presenta en el momento de almacenamiento respectivo un contenido global de productos de degradación de los componentes (a) y (b) de a lo sumo 5%, en particular a lo sumo 4%, preferiblemente a lo sumo 3%, de preferencia a lo sumo 2%, de manera particularmente preferida a lo sumo 1%, referido a la concentración global de los componentes (a) y (b); y/o

40 en donde la composición presenta una estabilidad, en particular estabilidad al almacenamiento, bajo condiciones de envejecimiento acelerado conforme a la Norma ASTM F 1980 a una temperatura de envejecimiento de 55 °C de al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferiblemente al menos 24 meses, preferiblemente al menos 36 meses; en particular, en donde la composición presenta en el momento de almacenamiento respectivo, un contenido global de productos de degradación de los componentes (a) y (b) de a lo sumo 5%, en particular de a lo sumo 4%,
45 preferiblemente de a lo sumo 3%, de preferencia de a lo sumo 2%, de manera particularmente preferida de a lo sumo 1%, referido a la concentración global de los componentes (a) y (b).

9. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde

50 la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se presenta con un volumen de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml; y/o

5 en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se presenta y/o está preparada para la administración, en particular la instilación en la vejiga urinaria, con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml o bien en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se administra, en particular mediante instilación en la vejiga urinaria, con un volumen de la composición de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml; y/o

10 en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se presenta con una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg; y/o

15 en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se presenta y/o está preparada para la administración de una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg, o bien en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se administra con una cantidad de principio activo de sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 100) mg, en particular de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg; y/o en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, está presente con una cantidad de principio activo de ácido hialurónico y/o sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg; y/o

20 en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, está presente y/o está preparada para la administración de una cantidad de principio activo de ácido hialurónico y/o sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg, o bien en donde la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, se administra con una cantidad de principio activo de ácido hialurónico y/o sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 80) mg, en particular de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg.

10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes

30 para la instilación y/o para la aplicación preferiblemente tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria y/o

35 en donde la composición está preparada para la administración y/o la instilación y/o para la aplicación preferiblemente tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria, en donde la composición se administra mediante instilación y/o para la aplicación preferiblemente tópica en el tracto genitourinario, en particular en la vejiga urinaria.

40 11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades preferiblemente inflamatorias del tracto genitourinario, en particular de enfermedades inflamatorias de la vejiga urinaria, preferiblemente de cistitis, en particular cistitis aguda o crónica, preferiblemente cistitis intersticial, cistitis radiógena, cistitis crónicamente recidiva, quimiocistitis, cistitis crónica abacteriana y cistitis crónica bacteriana, de manera particularmente preferida cistitis intersticial.

45 12. Dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación, en particular recipiente de almacenamiento y/o de aplicación, en particular en forma de una jeringa preferiblemente estéril, en particular una jeringa de aplicación, preferiblemente una jeringa de aplicación desechable, preferiblemente para la instilación y/o para la aplicación preferiblemente tópica en la zona genitourinaria, en particular en la vejiga urinaria, que contiene una composición según una de las reivindicaciones precedentes.

13. Dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación según la reivindicación 12,

en donde la composición presenta una cantidad de principio activo de (a) sulfato de condroitina y/o sal de sulfato de condroitina fisiológicamente compatible (componente (a)) de (1.000 ± 75) mg, preferiblemente de (1.000 ± 50) mg; y/o

50 en donde la composición presenta una cantidad de principio activo de (b) ácido hialurónico y/o sal del ácido hialurónico (hialuronato) fisiológicamente compatible (componente (b)) de (800 ± 60) mg, preferiblemente de (800 ± 40) mg; y/o

55 en donde la composición presenta el sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) en una cantidad global de sistema tampón dihidrógeno-fosfato/monohidrógeno-fosfato (componente (c)) de $(87,5 \pm 85)$ mg, en particular en una cantidad global de $(87,5 \pm 75)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 62,5)$ mg, preferiblemente en una cantidad global de $(87,5 \pm 50)$ mg, de manera particularmente preferida en una

cantidad global de $(87,5 \pm 45)$ mg, de manera muy particularmente preferida en una cantidad global de $(87,5 \pm 40)$ mg, todavía más preferiblemente en una cantidad global de aproximadamente 87,5 mg; y/o

5 en donde la composición contiene al electrolito (componente (d)) en una cantidad de (400 ± 300) mg, en particular en una cantidad de (400 ± 200) mg, preferiblemente en una cantidad de (400 ± 100) mg, preferiblemente en una cantidad de (400 ± 50) mg, de manera particularmente preferida en una cantidad de aproximadamente 400 mg; y/o

en donde el dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación contiene la composición, en particular lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación, con un volumen de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml; y/o

10 en donde la composición está presente con un volumen de (50 ± 10) ml, en particular de (50 ± 5) ml, preferiblemente de (50 ± 2) ml, preferiblemente de (50 ± 1) ml, de manera particularmente preferida de $(50 \pm 0,5)$ ml, de manera muy particularmente preferida, de aproximadamente 50 ml.

15 14. Unidad de envasado, que contiene al menos un dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación según la reivindicación 12 o 13, en particular en donde el dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación está presente incorporado en una envoltura exterior que le protege de contaminaciones.

20 15. Kit, en particular sistema de instilación, que comprende (i) al menos un dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación según la reivindicación 12 o 13, (ii) al menos una composición según una de las reivindicaciones precedentes, en particular en donde la composición está presente preferiblemente lista para el uso, la dosificación y/o la aplicación en el dispositivo de almacenamiento y/o de aplicación, y (iii) al menos un dispositivo de instilación conectable al dispositivo de almacenamiento o bien de aplicación, en particular en forma de un tubo flexible de instilación o similar.