

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 336**

51 Int. Cl.:

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016 PCT/EP2016/055933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016 E 16710448 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3271016**

54 Título: **Composición medicinal para el tratamiento de la infección de las vías urinarias (IVU)**

30 Prioridad:

19.03.2015 US 201562135353 P

17.04.2015 GB 201506526

11.02.2016 US 201662294047 P

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

11.03.2021

73 Titular/es:

UROPHARMA LIMITED (50.0%)

200 Strand

London, WC2R 1DJ, GB y

SYNESIS LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

SHAPLAND, HOWARD;

GLICKMAN, SCOTT;

KRUEGER, CHRISTIAN G.;

HOWELL, AMY B. y

REED, JESS D.

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E

INVENCIONES, SLP

Observaciones:

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

ES 2 811 336 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición medicinal para el tratamiento de la infección de las vías urinarias (IVU)

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de prevención/tratamiento de la infección de las vías urinarias, la cistitis crónica, la vejiga hiperactiva, la obstrucción parcial de la vejiga, la uretritis y el cáncer de vejiga.

10

Antecedentes de la invención**Infección de las vías urinarias**15 *Preámbulo*

Las vías urinarias comprenden los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra. Se espera que las vías sean normalmente estériles, a excepción de la parte distal de la uretra, que tiene flora bacteriana interna. Las vías normalmente están protegidas contra la infección por el efecto de irrigación de la micción urinaria y los mecanismos inmunológicos.

20

El revestimiento interno de la vejiga, el urotelio (que comprende epitelios de transición), tiene varias funciones importantes. Este actúa como membrana que esencialmente evita que los componentes urinarios se reabsorban en el sistema. Este sirve para controlar continuamente el estiramiento y la temperatura de la vejiga y controla la presencia de estímulos nocivos, por tanto, este también puede desempeñar una función en las defensas del hospedador contra la inflamación y las infecciones de las vías urinarias.

25

Una infección de las vías urinarias (IVU) se produce cuando una parte de las vías urinarias se coloniza excesivamente, normalmente mediante bacterias. Una IVU puede ser asintomática o puede causar síntomas, tales como molestias en la parte inferior del abdomen, dolor al orinar (disuria), necesidad imperiosa de orinar y/o deseo de orinar con excesiva frecuencia. Las IVU pueden evolucionar a enfermedades graves y algunas pueden ser potencialmente mortales.

30

Una diversidad de bacterias puede producir infecciones de las vías urinarias, entre las que se encuentran, por ejemplo, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* sp. y *Chlamydia* sp. Los hongos y los parásitos también pueden infectar las vías urinarias. Generalmente, el organismo infeccioso más frecuente es la bacteria *E. coli*, que causa alrededor del 85 % de estas infecciones.

35

Se ha sugerido que algunas bacterias que entran en la vejiga pueden penetrar en las células uroteliales de revestimiento donde pueden acumularse durante meses y también pueden multiplicarse dentro de las células. Además, se cree que la *E. coli* uropatógena (UPEC en inglés) tiene fimbrias que le permiten adherirse a y, a continuación, penetrar en las células uroteliales. Al permanecer intracelularmente, estas se vuelven menos vulnerables al ataque del sistema inmunitario del hospedador y también a los tratamientos con antibióticos que se ingieren por vía oral o se administran por vía sistémica, por ejemplo, mediante inyección intramuscular o intravenosa.

40

Las infecciones de las vías urinarias son complicaciones frecuentes de una diversidad de afecciones y enfermedades patológicas asociadas a anomalías de la estructura o función de las vías urinarias, tales como las que se pueden producir con traumas o enfermedades y daños dentro del sistema nervioso central o afecciones asociadas a la afectación del sistema inmunitario. Las bacterias pueden entrar en las vías urinarias a través de la uretra o, mucho menos frecuente, a través del torrente circulatorio. Las infecciones de las vías urinarias son mucho más frecuentes en mujeres que en hombres.

50

El cateterismo de la vejiga urinaria, un sistema usado para ayudar a la micción o para el control de la diuresis, frecuentemente se complica mediante la formación de biopelículas y las infecciones de las vías urinarias bajas contraídas por catéter. La formación de biopelículas dentro de la vejiga es una complicación frecuente del uso de catéteres permanentes.

55

Algunas bacterias que entran en la vejiga pueden formar biopelículas en los catéteres o en el urotelio que reviste la cavidad de la vejiga. Una biopelícula se puede definir como una comunidad sésil microbiana caracterizada por células que se adhieren irreversiblemente a un sustrato o una interfaz o entre sí, se embeben en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares que estas han producido y presentan un fenotipo alterado con respecto a la tasa de crecimiento y la transcripción génica.

60

Las bacterias dentro de las biopelículas en las vías urinarias tienden a ser más resistentes a los antibióticos y a los sistemas inmunitarios de los hospedadores que las bacterias libres. Las biopelículas de las vías urinarias pueden producir un problema singularmente difícil para los médicos al intentar erradicarlas, debido a que los organismos que constituyen las biopelículas pueden producir ureasa, una enzima que hidroliza la urea, para producir amoniaco

65

libre que eleva el pH en la orina. Esto, a su vez, puede permitir la precipitación de minerales, tales como fosfato de calcio o fosfato de magnesio y amonio, que pueden proporcionar, a continuación, otro foco infeccioso para la colonización y multiplicación bacteriana.

5 *Epidemiología*

10 Anualmente en los Estados Unidos, aproximadamente 1,7 millones de pacientes contraen infecciones contraídas en el hospital (HoAI en inglés) y aproximadamente 100.000 fallecerán por estas infecciones, convirtiendo a las HoAI en una causa principal de enfermedad y fallecimiento en los Estados Unidos. Aparte de la cifra de fallecimientos, la carga económica sobre el sistema sanitario es sustancial, se estima que el coste directo anual de las HoAI a los hospitales de Estados Unidos es de entre 28.000 y 33.000 millones de dólares. Los costes directos anuales de las HoAI en todo el mundo en Europa, Japón y las naciones en desarrollo son miles de millones más. Este es un problema mundial que está empeorando con tasas de HoAI de dos a cinco veces más altas en el mundo en desarrollo; esta enorme tensión amenaza con poner en peligro adicionalmente a los recursos financieros y médicos ya escasos entre las poblaciones más vulnerables.

20 Muchas HoAI están relacionadas con el uso de dispositivos médicos, tales como tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales y catéteres urinarios, siendo casi el 40 % de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (HeAI en inglés) IVU o una estimación de 600.000 pacientes por año en los Estados Unidos. Las infecciones de las vías urinarias asociadas a catéteres (CAUTI en inglés) representan una estimación del 90 % de estas infecciones.

25 Las IVU son la infección hospitalaria más frecuente que experimentan los pacientes en los hospitales de los Estados Unidos y son responsables de la morbilidad significativa y los costes hospitalarios excesivos. En los servicios hospitalarios contemporáneos, entre el 15 y el 25 % de los pacientes hospitalizados reciben catéteres urinarios durante su estancia en el hospital. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de una IVU asociada al catéter es su uso prolongado; el catéter urinario proporciona un caldo de cultivo para las bacterias y las agregaciones de bacterias de tipo glucocálix que son biopelículas, que son casi imposibles de eliminar con antibióticos convencionales.

30 *Dificultades clínicas*

Los antibióticos son el tratamiento principal actual para las IVU sintomáticas, pero su eficacia puede ser limitada y el uso excesivo de antibióticos para tratar las IVU puede conducir a una resistencia a los antibióticos aumentada en las bacterias uropatógenas. Resulta probable que esta situación se vea exacerbada por un aumento previsible en el número de pacientes inmunodeficientes de edad avanzada.

35 Un agente antimicrobiano sin propiedades bactericidas o bacteriostáticas, que son propiedades típicas de los antibióticos, que podría facilitar la retirada de bacterias dentro de las vías urinarias sin provocar mutaciones protectoras en los uropatógenos con los que entran en contacto, se consideraría un avance útil en la profilaxis y el tratamiento de la IVU.

40 En Norteamérica, los arándanos rojos, una fuente de taninos (por ejemplo, las proantocianidinas), durante mucho tiempo se ha considerado que tienen propiedades medicinales y el jugo de arándano rojo se ha recomendado hasta hace bastante poco para la prevención y el tratamiento de las IVU. Sin embargo, los estudios clínicos todavía tienen que proporcionar pruebas de la eficacia terapéutica en la prevención o el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias asociadas al catéter ya sea del consumo de jugo de arándano rojo o extractos envasados de otras maneras para el consumo. Además, una actualización de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (Jepson R.G., Williams G. y Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2012, 10, artículo n.º: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5) concluyó que no hay pruebas de que el consumo oral de jugo de arándano rojo disminuya el número de infecciones de las vías urinarias sintomáticas en las mujeres. Después, estos añaden que la gran cantidad de abandonos/retiradas de algunas de las pruebas indica que el jugo de arándano rojo puede no ser aceptable durante largos períodos de tiempo. Además, el consumo intestinal de proantocianidinas puede contribuir a la evolución de la nefrolitiasis (cálculos renales) y potenciar los efectos anticoagulantes de otros fármacos.

55 Entre los objetos de la presente invención se encuentra probar una solución a estos problemas.

60 El documento EP 1 902 721 se refiere a una composición antibacteriana que comprende una combinación de un extracto de *Vaccinium macrocarpon* y un agente activo antibacteriano contra bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas, tales como *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, en un excipiente o vehículo inerte no tóxico.

Otras dolencias vesicales

65 La superficie de contacto de los epitelios de transición del urotelio normalmente se recubre con una capa densa de glucosaminoglucanos (GAG). Los GAG son polisacáridos altamente aniónicos sin ramificar largos y se retienen en la superficie epitelial de transición en gran medida a través de su unión covalente a una proteína de núcleo (formando

proteoglucanos). Se cree que la capa de GAG (también conocida como capa mucosa) es importante para un intervalo de funciones, tales como promover la impermeabilidad urotelial a la adherencia/invasión bacteriana y proteger los epitelios de transición de la irritación. El daño a la capa de GAG (y/o los epitelios subyacentes) puede dar lugar a contribuir, por ejemplo, a la cistitis crónica, vejiga hiperactiva (VH) y uretritis, donde, por ejemplo, el daño conduce a la exposición de los epitelios a sustancias que causan inflamación y/o dolor y/o síntomas de necesidad imperiosa. El daño causado por la obstrucción parcial de la vejiga también puede conducir a tales síntomas. Otras causas de daño del epitelio/capa de GAG son variadas e incluyen, por ejemplo, IVU, trauma y radioterapia.

La cistitis crónica incluye síndrome de vejiga dolorosa (PBS en inglés), también conocida como cistitis intersticial, cistitis por irradiación (normalmente resultante de radioterapia), cistitis por cetamina, cistitis granulomatosa, cistitis folicular, trigonitis (inflamación del trigono, incluyendo uretrotrigonitis, donde se ven afectados tanto el trigono como la uretra) o cistitis asociada a un absceso (donde el absceso puede surgir, por ejemplo, de IVU, trauma (por ejemplo, cálculos vesicales, cateterismo) o vejiga neurogénica).

Las opciones de tratamiento hasta la fecha incluyen la administración intravesical de los denominados complementos de capa de GAG, que son los propios GAG (en particular, para la cistitis crónica y la VH), junto con un antiinflamatorio y/o anestésico para ayudar a tratar los síntomas, aunque los resultados siguen siendo moderados. En la VH, los agentes antimuscarínicos también se emplean para ayudar a controlar los síntomas de necesidad imperiosa.

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es cualquier cáncer que surge dentro de la vejiga, lo más frecuente el carcinoma (es decir, que afecta al urotelio). Este es un cáncer frecuente que da lugar a una grave morbilidad y mortalidad.

Los tumores superficiales se pueden extirpar mediante resección transuretral y/o inmunoterapia usando la administración intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), un bacilo vivo atenuado de tuberculosis bovina, *Mycobacterium bovis*. Otros tratamientos intravesicales incluyen antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, valrubicina) y mitomicinas (por ejemplo, mitomicina C), especialmente en casos resistentes al BCG. Sin embargo, las tasas de éxito se pueden mejorar, disminuyendo, de ese modo, la evolución del cáncer de vejiga a fases donde normalmente se requiere una intervención quirúrgica extensa.

Sumario de la invención

Por consiguiente, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de una infección de las vías urinarias (IVU), comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana. En realizaciones preferidas, la IVU es una infección por *Escherichia coli* uropatógena.

También se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de la cistitis crónica, la vejiga hiperactiva, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana. Preferentemente, la cistitis crónica es síndrome de vejiga dolorosa (PBS), cistitis por irradiación, cistitis por cetamina, cistitis granulomatosa, cistitis folicular, trigonitis o cistitis asociada a un absceso.

En realizaciones preferidas, dichos uno o más taninos oligoméricos comprenden una o más proantocianidinas, preferentemente en donde dichas una o más proantocianidinas comprenden una o más proantocianidinas, cada una con:

- (a). al menos una unión interflavano de tipo A; y/o
- (b). un grado de polimerización de flavanol/flavano de cuatro o más.

En realizaciones preferidas, la composición está sustancialmente libre de unidades de base de taninos monoméricos.

En realizaciones preferidas, la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano y un agente antineoplásico. En realizaciones específicas de la misma, en cualquier agente adicional, parte o la totalidad de los taninos se enlaza a:

- (a). parte o la totalidad del agente adicional; y/o

(b). liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (a). uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables; y
 (b). uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano y/o un agente antineoplásico;

10 en donde dicha composición es adecuada para administración intrauretral, administración intravesical, administración intraureteral y/o administración intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre una superficie epitelial.

En realizaciones preferidas, en cualquier agente adicional, parte o la totalidad de los taninos se enlaza a:

- 15 (a). parte o la totalidad del agente adicional; y/o
 (b). liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional.

20 En realizaciones preferidas, dichos uno o más taninos oligoméricos son tal como se han definido anteriormente (comprenden una o más proantocianidinas) y/o dicha composición está sustancialmente libre de unidades de base de taninos monoméricos.

25 También se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer de vejiga, donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intravesical, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dichos taninos se enlazan a un agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen un agente antineoplásico y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre una superficie epitelial. Preferentemente, el agente antineoplásico comprende una antraciclina, una mitomicina o bacilo Calmette-Guérin (BCG) y/o la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico y un glucosaminoglucano.

30 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dichos taninos se enlazan a un agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen un agente antineoplásico y en donde dicha composición es adecuada para administración intravesical. Preferentemente, el agente antineoplásico comprende una antraciclina, una mitomicina o bacilo Calmette-Guérin (BCG) y/o la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico y/o un glucosaminoglucano.

40 Dentro de la divulgación, se incluye una composición farmacéutica para su uso y una composición farmacéutica sustancialmente tal como se describe en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

45 La Figura 1 muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido de células de *E. coli* 5011 inmovilizadas con (panel inferior) y sin (panel superior) la adición de una composición de taninos.

La Figura 2 muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido de células de *E. coli* CFT-073 inmovilizadas con (panel inferior) y sin (panel superior) la adición de una composición de taninos.

50 La Figura 3 muestra, en la *E. coli* CFT073 (arriba) y 5011 (abajo), la aglutinación (tal como se mide mediante el aumento de la transmitancia) a lo largo del tiempo en respuesta a concentraciones variables de una composición de taninos.

55 La Figura 4 muestra una fotografía que muestra la aglutinación de *E. coli* 5011 y CFT073 después de 19 horas de incubación con una solución de control o con una composición de taninos en 1,25 µg/ml ("1,25 ug de PAC") o en 5 µg/ml ("5,00 ug de PAC").

60 La Figura 5 muestra una imagen de radioscopia de taninos marcados con DTAF con la *E. coli* CFT-073 marcada con mCherry.

La Figura 6 muestra imágenes de microscopía de un segmento de tejido vesical *ex vivo*, con taninos marcados con DTAF usando radioscopia (arriba a la izquierda), núcleos marcados con DAPI usando radioscopia (arriba a la derecha), vista de campo claro (abajo a la izquierda) e imagen compuesta (abajo a la derecha).

65 La Figura 7 muestra una imagen de radioscopia ampliada de un segmento de tejido vesical *ex vivo* que muestra taninos marcados con DTAF y núcleos marcados con DAPI.

La Figura 8 muestra A. una vejiga porcina disecada y bisecada fijada a una bandeja recubierta de silicona y B. un sacabocado representativo de tal vejiga que está pegado al fondo de una placa de análisis de cultivo de tejidos.

5 La Figura 9 muestra el recuento de patógenos invadidos con respecto a la concentración de una composición de taninos en una primera vejiga (arriba) y una segunda vejiga (abajo) en un experimento de segmentos de tejido vesical *ex vivo*.

10 **Descripción detallada de la invención**

En el presente documento, se proporcionan determinadas composiciones farmacéuticas, para su uso en determinadas indicaciones médicas y por sí mismas. La 'composición farmacéutica' refleja, por ejemplo, el entorno clínico en el que se pretenden usar estas composiciones y este lenguaje no se debe interpretar en el sentido de que las composiciones reivindicadas tengan que o deban llevarse a cabo a través de una vía de autorización de una especialidad farmacéutica particular (por ejemplo, medicina/farmacéutica del dispositivo). Por ejemplo, la 'composición farmacéutica' no necesariamente equivale a que sea o que contenga un principio activo farmacéutico.

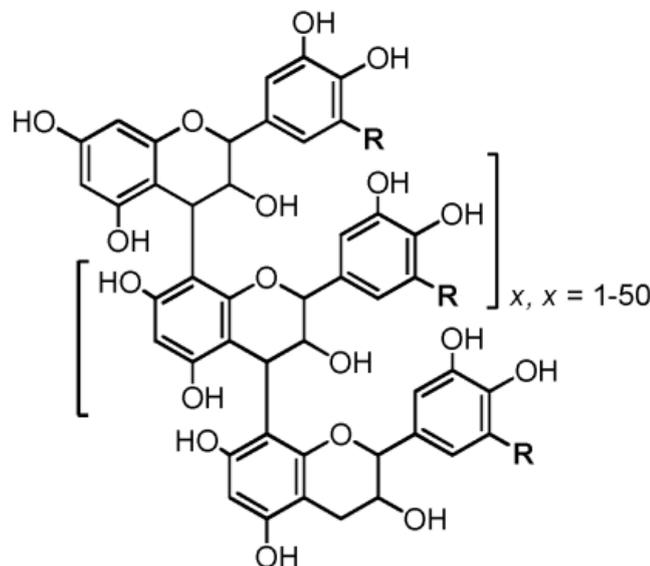
15 Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables. Las sales farmacéuticamente aceptables de estos taninos se contemplan explícitamente. Se prefiere una pluralidad de taninos oligoméricos (por ejemplo, una pluralidad de proantocianidinas) con el fin de, por ejemplo, minimizar el desarrollo de la resistencia en agentes causantes de IVU. El término oligomérico significa que comprende dos o más (por ejemplo, de 2 a 50) unidades de base monoméricas (idénticas o de otro modo) y es intercambiable con el término polimérico.

25 *Proantocianidinas*

En las proantocianidinas (oligoméricas), se incluye/incluyen una o más unidades de base de flavanol y/o flavano. En el caso más sencillo, una unidad de base de flavanol o flavano se une a una unidad de base no de flavanol/flavano. Sin embargo, las proantocianidinas (oligoméricas) preferidas comprenden un oligómero de unidades de base de flavanol y/o flavano (con o sin una o más unidades de base no de flavanol/flavano). En este caso, las unidades de base de flavanol y/o flavano se unen mediante uno o más enlaces interflavano, específicamente a través de una o más uniones B (enlaces carbono-carbono 4 a 6 o 4 a 8) y/o una o más uniones A (una combinación de un enlace carbono-carbono 4 a 8 y un enlace éter C2 a 7 (es decir, un enlace entre el C2 de la primera unidad y el oxígeno adherido al C7 de la segunda unidad)).

35 Las proantocianidinas preferidas incluyen las procianidinas, las prodelfinidinas y las propelargonidinas. El Esquema A ilustra procianidinas y prodelfinidinas de ejemplo (con uniones de tipo B 4 a 8). Las procianidinas (R = H) contienen unidades de base de catequina y/o epicatequina; las prodelfinidinas (R = OH) contienen subunidades de galocatequina y/o epigalocatequina.

40 **Esquema A.**

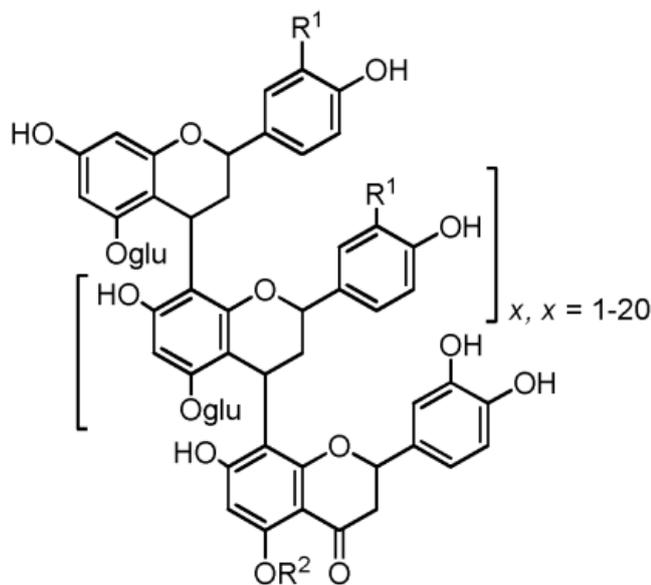


En el presente documento, el grado global de polimerización es el mismo que el grado de polimerización de flavanol/flavano (y es, por ejemplo, 3 [es decir, trimérico], donde $x = 1$). Opcionalmente, uno o más grupos hidroxilo pueden estar ausentes o pueden estar glucosilados.

- 5 El Esquema B ilustra otras proantocianidinas preferidas, heteropoliflavanos glucosilados, usando, en particular, unidades de base de proluteolinidina ($R^1 = OH$), proapigininidina ($R^1 = H$), eriodictiol ($R^2 = H$) y eriodictiol 5-O- β glucósido ($R^2 =$ glucosa).

Esquema B.

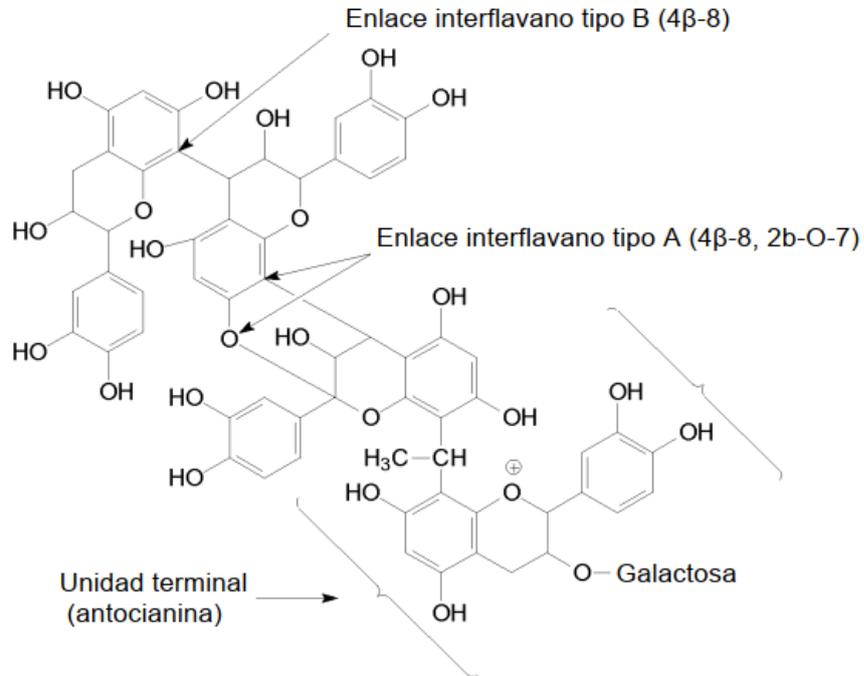
(Nota: R^1 es H u OH; R^2 es H o glucosa; y glu es glucosa (por ejemplo, un β -glucósido)).



- 10 Cuando, por ejemplo, $x = 1$, el grado global de polimerización es 3 [es decir, trimérico], mientras que el grado de polimerización de flavanol/flavano es 2 [es decir, dimérico].

- 15 El Esquema C muestra otra proantocianidina preferida de ejemplo, un poliflavan-3-ol de arándano rojo, con uniones interflavano de tipo A y tipo B y sustitución a una unidad terminal de antocianina a través de un puente de CH_3-CH .

Esquema C.



En el presente documento, el grado global de polimerización es 4 [es decir, tetramérico], mientras que el grado de polimerización de flavanol/flavano es 3 [es decir, trimérico].

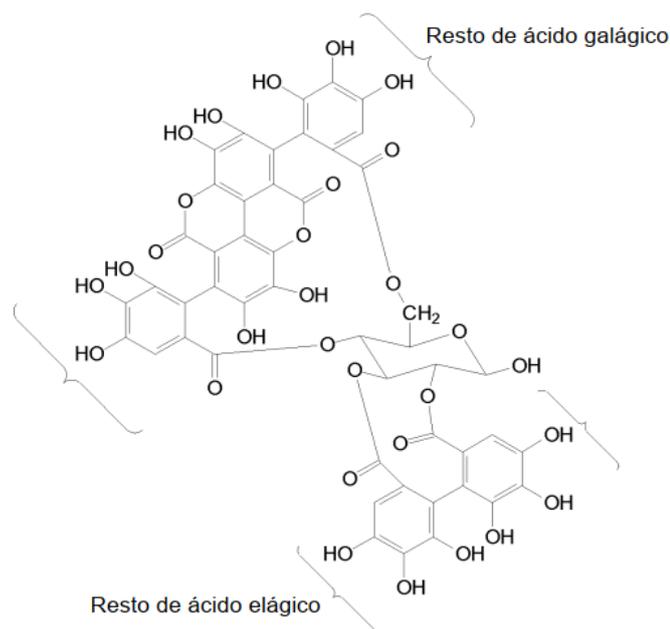
5 Los ejemplos de plantas que producen proantocianidinas incluyen arándanos rojos, arándanos azules, uvas, sorgo, cacao y pino.

Taninos hidrolizables

10 Adicionalmente, o como alternativa, el uno o más taninos oligoméricos comprenden uno o más taninos hidrolizables (oligoméricos). Los taninos hidrolizables oligoméricos comprenden dos o más (hasta, por ejemplo, doce) unidades de base de taninos hidrolizables, en donde cada tal unidad de base comprende un éster de ácido gálico y/o ácido elágico de un resto de núcleo de poliol (por ejemplo, que comprende un azúcar o ácido quínico).

15 Por ejemplo, el Esquema D muestra una unidad de base de elagitanino (punicalagina) de la granada que muestra la variación estructural en la naturaleza de la esterificación de la molécula de núcleo de glucosa.

Esquema D



Otra unidad de base de tanino preferida es la punicalina.

- 5 Las unidades de base de taninos hidrolizables se pueden unir, por ejemplo, mediante el acoplamiento oxidativo de CO entre los restos de galoilo y hexahidroxidifenóilo de las unidades de base. La unión también se puede producir, por ejemplo, entre dos restos de ácido elágico o mediante la adición de restos de ácido gálico al núcleo de sacárido de un oligómero. Por tanto, los taninos hidrolizables oligoméricos pueden incluir al menos dos restos de núcleo de sacárido.
- 10 Los ejemplos de plantas que producen taninos hidrolizables incluyen granadas (las cáscaras, en particular), fresas, frambuesas, moras y zumaque.

Infección de las vías urinarias

- 15 Se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de una IVU, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana.
- 20

La administración intrauretral significa la administración en la luz de la uretra. La administración intravesical significa la administración en la luz de la vejiga, particularmente a través de la uretra, ya sea directamente o mediante la introducción por la uretra y/o a través de una fístula. La administración intraureteral y la administración intrarrenal significa la administración en uno o ambos uréteres y en uno o ambos riñones, respectivamente, normalmente directamente (pero a través de la uretra/fístula y la vejiga).

- 25
- 30 En realizaciones preferidas, el uno o más taninos oligoméricos comprenden una o más proantocianidinas (también conocidas como taninos no hidrolizables o taninos condensados). Se ha hallado que las proantocianidinas demuestran propiedades antibacterianas, especialmente contra la UPEC, en modelos epiteliales *in vitro*, particularmente la inhibición de la adherencia de las células bacterianas a las células epiteliales y de la invasión de las células bacterianas en las células epiteliales. A su vez, se propone que estos efectos podrían explicar la inhibición de la formación de biopelículas y/o el aumento de la aglutinación bacteriana. Se propone que tales propiedades ayudarían a la prevención del desarrollo de la IVU y que tales propiedades ayudarían al tratamiento de una IVU mediante la ayuda a los sistemas de defensa inmunitaria del hospedador y/o al tratamiento con antibióticos. El aumento de la aglutinación también podría reducir el número de bacterias disponibles para adherirse a/invasión el epitelio y/o aumentar la eliminación de bacterias de las vías urinarias mediante la micción de la vejiga.
- 35

- 40 Se halló que las propiedades antibacterianas de las proantocianidinas (particularmente, la antiadherencia, antiinvasión y aglutinación) aumentaron con un aumento en el número de uniones interflavano de tipo A en las mismas y con un

aumento en su grado de polimerización de flavanol/flavano. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, las dichas una o más proantocianidinas comprenden una o más proantocianidinas, cada una con:

- 5 (a). al menos una unión interflavano de tipo A (preferentemente, una pluralidad de la misma); y/o
 (b). un grado de polimerización de flavanol/flavano de cuatro o más (tal como cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, diez o más, doce o más y hasta, por ejemplo, 20, 25 o 50).

10 Preferentemente, la una o más proantocianidinas están en forma de un extracto vegetal, es decir, se han obtenido mediante un proceso de extracción de una planta (tal como una planta del género *Vaccinium*, tal como *V.oxycoccus*, *V.macrocarron* o *V.corymbosum*).

15 En realizaciones preferidas, la composición está sustancial o completamente libre de unidades de base de taninos monoméricos particulares (o la totalidad) (también conocidas a veces como "taninos monoméricos") y/u otros compuestos precursores de taninos. La expresión sustancialmente libre puede significar, por ejemplo, menos del 5 % en p/p de la composición, tal como menos del 1 % en p/p, menos del 0,1 % en p/p, menos del 0,01 % en p/p o menos del 0,001 % en p/p. Las unidades de base de taninos monoméricos incluyen flavanoles (por ejemplo, [epi][galo]catequina), flavanos y unidades de base de taninos hidrolizables (por ejemplo, galotaninos, elagitaninos [por ejemplo, punicalagina, punicalina], ácido tánico). Los compuestos precursores de taninos incluyen flavanonas, flavonas, isoflavonas, flavonoles, antocianinas, ácido gálico y ácido elágico. En determinadas realizaciones, cuando la composición comprende una o más proantocianidinas oligoméricas, la composición está sustancial o completamente libre de taninos hidrolizables (por ejemplo, taninos hidrolizables oligoméricos). En otras realizaciones, cuando la composición comprende uno o más taninos hidrolizables oligoméricos, la composición está sustancial o completamente libre de proantocianidinas (por ejemplo, proantocianidinas oligoméricas).

25 Actualmente, se ha hallado que los taninos oligoméricos pueden aglutinar bacterias de una manera dependiente de la dosis, a través de un mecanismo que al menos implica a los taninos oligoméricos que comprimen las bacterias (tal vez formando una red de tipo membrana). La actividad se observa en dosis tan bajas como de partes por millón. Además, actualmente, se ha hallado que los taninos oligoméricos se asocian a la superficie de los epitelios de transición en estudios de tejidos vesicales porcinos *ex vivo* (se enlazan a la superficie celular y/o se integran en la
 30 capa de GAG sobre la misma y/o se asocian a la superficie de la capa de GAG). Esta apreciación significativa sugiere que los taninos oligoméricos serían altamente eficaces para prevenir/tratar la IVU (especialmente, de la vejiga y/o con administración intravesical), entre otras cosas porque la localización de los taninos oligoméricos en la superficie epitelial de transición de la superficie proporciona una localización ideal para que aquellos taninos efectúen su inhibición de la adherencia (bioquímica/molecular). Además, resulta probable que aquellos taninos formen una
 35 estructura de barrera en los epitelios para inhibir estéricamente la adherencia bacteriana y, en efecto, la invasión de bacterias que traten de adherirse. Este es particularmente el caso dada la aparente red de tipo membrana formada mediante los taninos. Los estudios preliminares en el presente documento en un modelo vesical porcino *ex vivo* sugieren que los taninos oligoméricos sirven, en efecto, para inhibir la invasión de UPEC en los epitelios de transición de la vejiga porcina.

40 La administración del uno o más taninos oligoméricos por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intrauretral y/o por vía intrarrenal para prevenir/tratar una IVU permite que tenga lugar un tratamiento directo y eficaz con una dosificación precisa sin exponer al individuo a efectos secundarios sistémicos no deseados.

45 Se ha hallado que, en los sistemas de cultivo *in vitro*, se observa una actividad antibacteriana eficaz (particularmente, contra UPEC) en una concentración de taninos oligoméricos (por ejemplo, una o más proantocianidinas) de 10-200 µg/ml. Además, los nuevos estudios en el presente documento muestran que tal actividad es aparente en 0,1 µg/ml o más (especialmente, contra la *E. coli* CFT-073), tal como 0,5 µg/ml o más (especialmente, contra la *E. coli* 5011), 1 µg/ml o más o 5 µg/ml o más, hasta 10 µg/ml (opcionalmente, sin incluir 10 µg/ml), o en 50 µg/ml o menos o en 100 µg/ml o menos. Tales concentraciones pueden ser adecuadas para las composiciones administradas directamente a la uretra (véase más adelante). En las composiciones administradas directamente a otras partes de las vías urinarias (por ejemplo, la vejiga), una dosis individual podría proporcionar el uno o más taninos oligoméricos en entre 1 µg y 120 mg (basándose en, por ejemplo, un cálculo de 200 µg/ml x 600 ml de volumen total de vejiga), tal como entre 6 mg (basándose en, por ejemplo, un cálculo de 10 µg/ml x 600 ml de volumen total de vejiga) y 120 mg.
 50 Los límites de dosis inferiores opcionales adicionales incluyen 60 µg o más, 300 µg o más, 600 µg o más o 3 mg o más, hasta, por ejemplo (y, opcionalmente, sin incluir), 6 mg. Por lo tanto, con un volumen de dosis de, por ejemplo, 10-20 ml, la concentración de los taninos oligoméricos en la composición farmacéutica sería entre 3 µg/ml y 12 mg/ml, tal como entre 0,3 mg/ml y 12 mg/ml. Se prevé que se administrará una pluralidad de tales dosis en secuencias, como parte de una pauta profiláctica o (en particular) de tratamiento. Por ejemplo, se podrían administrar dosis múltiples en un solo período de 24 horas. Se podrían administrar múltiples dosis a través de un mismo catéter permanente o a través de múltiples catéteres intermitentes.
 60

65 La IVU a prevenir/tratar puede ser una IVU bajas (es decir, una infección de la vejiga y/o la uretra), particularmente una infección de vejiga, pero la IVU también puede ser una IVU altas (que afecta a un uréter y/o un riñón). La IVU puede ser causada por una bacteria, preferentemente *E. coli*, más preferentemente UPEC (típicamente, aquellas que se han fimbriado en P), más preferentemente *E. coli* 5011. En la presente divulgación, la IVU ha surgido (o podría

surgir de (o durante/después de) el uso de un catéter (intermitente o permanente) (una "IVU asociada al catéter") o el uso de otro dispositivo insertado en la uretra, tal como en un entorno sanitario (por ejemplo, un hospital). Un grupo de pacientes preferido son los individuos con retención urinaria y/o que tienen un catéter permanente. Preferentemente, la composición se introduce en una vejiga parcial o (preferentemente) sustancial o completamente vacía.

5 Preferentemente, la composición es líquida (por ejemplo, en el punto de uso), de baja viscosidad (es decir, de flujo libre) a alta viscosidad.

10 La composición se puede administrar directamente a la uretra, por ejemplo, mediante el uso de una jeringa, opcionalmente, en donde la composición se introduce adicionalmente por la uretra mediante la inserción posterior de un dispositivo, por ejemplo, un catéter. La composición tiene preferentemente una viscosidad de 5 mPa·s o más, más preferentemente de 20 mPa·s o más, más preferentemente de 50 mPa·s o más, más preferentemente de 100 mPa·s o más, más preferentemente de 200 mPa·s o más, más preferentemente de 500 mPa·s o más, más preferentemente de 1.000 mPa·s o más, tal como de 1.400 mPa·s o más y hasta 3.000 mPa·s o menos, tal como de 2.400 mPa·s o menos o de 2.000 mPa·s o menos y, preferentemente, la composición es un gel (preferentemente, un hidrogel). Estas características aumentan la idoneidad para la administración a y/o retención dentro de la uretra y/o la introducción a través de la uretra. Esta es particularmente adecuada para la prevención de la IVU que podría ser causada por la introducción de un dispositivo en la uretra y/o el movimiento de agentes infecciosos que ya residen en la uretra proximalmente hacia arriba de la uretra. Una composición líquida podrá infiltrarse en los huecos creados mediante el pliegue de la uretra e interactuar con los agentes infecciosos en aquellos huecos.

25 La composición se puede administrar directamente a la vejiga, el/los uréter/es y/o el/los riñón/es, preferentemente usando un dispositivo, tal como un catéter. La composición tiene preferentemente una viscosidad de 500 mPa·s o menos, preferentemente de 200 mPa·s o menos, más preferentemente de 100 mPa·s o menos, tal como de 50 mPa·s o menos, de 20 mPa·s o menos, de 5 mPa·s o menos o de 2 mPa·s o menos. El volumen de la composición es, preferentemente, de 2 ml o más (particularmente, para la administración a un uréter o riñón), preferentemente de 5 ml o más, más preferentemente de 10 ml o más, tal como de 20 ml o más o de 50 ml o más. Estas características aumentan la idoneidad para la administración a y/o dispersión dentro y/o drenaje de la vejiga, el/los uréter/es y/o el/los riñón/es.

30 En realizaciones preferidas, la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano y un agente antineoplásico.

35 Un agente antiinfeccioso (tal como un antibacteriano, un antifúngico o un antivírico) está destinado a aumentar la eficacia de la composición contra el agente causante de la IVU. En particular, cuando dicho agente causante es una bacteria (especialmente, UPEC), el agente antiinfeccioso podría funcionar sinérgicamente con el uno o más taninos oligoméricos, dado que este último podría servir (mediante la inhibición de la adherencia y/o la invasión y/o la formación de biopelículas) para aumentar la exposición del agente causante al agente antiinfeccioso. El agente antiinfeccioso puede ser un antibacteriano, que puede ser bactericida (tal como clorhexidina, por ejemplo, digluconato de clorhexidina), bacteriostático o capaz de anular la infección bacteriana mediante algún otro mecanismo, por ejemplo, inhibiendo la adhesión de bacterias a las superficies de células hospedadoras. A este respecto, una clase preferida son los carbohidratos antiadhesivos bacterianos, tales como manosa (por ejemplo, D-manosa) o compuestos que comprenden la misma (manósidos).

45 En particular, en entornos donde un individuo se ha de tratar (o se está tratando) por una vejiga hiperactiva (VH) o hiperactividad del detrusor neurogénico (NDO en inglés), un agente antimuscarínico para tales afecciones (tal como atropina o tropio, preferentemente, atropina, en particular, sulfato de atropina) se podría combinar con el uno o más taninos oligoméricos, de tal manera que la comorbilidad de la IVU se pueda tratar o prevenir. Esto es particularmente adecuado en las composiciones administradas por vía intrauretral, por vía intrarrenal y/o (en particular) por vía intravesicular.

50 En particular, cuando la composición se ha de administrar por vía intrauretral o por vía intravesicular, un anestésico (tal como lidocaína, por ejemplo, HCl de lidocaína) se podría combinar con el uno o más taninos oligoméricos para reducir el dolor asociado a la introducción de la composición y/o cualquier dispositivo posterior en la uretra y/o para reducir cualquier dolor que se origine de la vejiga (por ejemplo, asociado a una IVU o una de las afecciones mencionadas en el párrafo a continuación). En un entorno intrauretral, se prefiere, en particular, que la composición comprenda el uno o más taninos oligoméricos, el HCl de lidocaína y el digluconato de clorhexidina.

60 En particular, en entornos donde un individuo se ha de tratar (o se está tratando) por cistitis, tal como la cistitis crónica (véase la siguiente sección), la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis, el agente antiinflamatorio para tales afecciones (tal como los glucocorticoides) se podría combinar con el uno o más taninos oligoméricos, de tal manera que la comorbilidad de la IVU se pueda tratar o prevenir. Esto es particularmente adecuado en las composiciones administradas por vía intrauretral y/o (en particular) por vía intravesicular.

65 La composición comprende, además, un glucosaminoglucano, a fin de actuar como complemento de capa de GAG.

Tales complementos se usan para reparar el daño de la capa de GAG y, por tanto, tratar enfermedades/afecciones asociadas a tal daño, tales como la cistitis crónica (véase la siguiente sección), la VH, la obstrucción parcial de la vejiga y la uretritis. Este procedimiento es adecuado cuando se ha de tratar o prevenir la comorbilidad de la IVU, en particular, cuando el daño de la capa de GAG subyacente es secundario a la IVU. El glucosaminoglucano (GAG) puede comprender un GAG de sulfato de heparina/heparano (HSGAG en inglés), un GAG de sulfato de condroitina/sulfato de dermatano (CSGAG en inglés), un sulfato de queratano o un ácido hialurónico, preferentemente sulfato de condroitina o ácido hialurónico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esto es particularmente adecuado en las composiciones administradas por vía intrauretral y/o (en particular) por vía intravesicular.

En particular, en entornos donde un individuo se ha de tratar (o se está tratando) por cáncer de vejiga (tal como se describe más adelante), un agente antineoplásico (véase más adelante) se podría combinar con el uno o más taninos oligoméricos, de tal manera que la comorbilidad de la IVU se pueda tratar o prevenir. Esto es particularmente adecuado en las composiciones administradas por vía intravesical.

El hallazgo de que los taninos oligoméricos se asocian a la superficie de los epitelios de transición tiene la implicación adicional de que los taninos oligoméricos pueden desempeñar una función adicional en la administración de otros agentes a esa superficie, tales como los agentes mencionados anteriormente, en particular, un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un glucosaminoglucano o un agente antineoplásico. Mediante el enlace directo o indirecto de los taninos oligoméricos a uno o más de tales agentes, los taninos pueden actuar para administrar tal agente a la superficie epitelial de transición, donde tales agentes podrían tener una eficacia aumentada. Tal enlace se puede aplicar a parte o la totalidad de los taninos de la composición (es decir, a un subconjunto o la totalidad de la población de moléculas de tanino en la composición). Este es particularmente el caso del tratamiento de la comorbilidad de la IVU junto con afecciones/enfermedades que responden a un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un glucosaminoglucano o un agente antineoplásico, donde parte o (preferentemente) la totalidad de estos agentes se puede enlazar a taninos oligoméricos.

En la prevención/el tratamiento de una IVU, los taninos oligoméricos se pueden enlazar a un agente antiinfeccioso, lo que potencialmente da lugar a un efecto sinérgico entre los dos tipos de compuestos en la IVU. Se prefiere, en particular, que (solo) parte de los taninos se enlace al agente antiinfeccioso y que (solo) parte del agente antiinfeccioso se enlace a los taninos. De esa manera, la composición comprendería taninos libres que efectúan acciones antiinfecciosas en la luz de las vías urinarias y en la superficie epitelial de transición, así como un agente antiinfeccioso separado que está libre dentro de la luz de las vías urinarias y se administra a la superficie epitelial de transición.

Los taninos oligoméricos (o parte de los mismos) se pueden enlazar (directamente) al otro agente. (Esto es particularmente preferido cuando, por ejemplo, un GAG es el otro agente). El enlace puede ser covalente (por ejemplo, como resultado de la reticulación) o no covalente, tal como iónico, enlace a H, enlace de tipo dipolo o interacciones de van der Waals.

Como alternativa, o además, los taninos oligoméricos (o parte de los mismos) se pueden enlazar (indirectamente) al otro agente, específicamente en donde dichos taninos se enlazan a (el exterior de) los liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional (es decir, donde el agente adicional está situado dentro del núcleo interno de los liposomas). Esto es particularmente preferido cuando, por ejemplo, un API es el otro agente (por ejemplo, agente antiinfeccioso, agente antimuscarínico, agente antiinflamatorio, agente anestésico o antineoplásico) y/o cuando el otro agente se ha de someter a transición a través del urotelio y/o internalizar en células uroteliales. El uso de un liposoma marcado/recubierto con tanino (parcial o totalmente) es una manera particularmente poderosa de administrar agentes a (y, potencialmente, en/a través de) los epitelios de transición dado, por ejemplo, que una gran diversidad de agentes (por ejemplo, de tamaño y naturaleza química variables) se puede encapsular fácilmente dentro de los liposomas (que se pueden recubrir, a continuación, de manera rutinaria con taninos oligoméricos).

El enlace entre los taninos y el otro agente o el liposoma es preferentemente en una relación (sobre una base de peso por peso) de entre 5:95 y 95:5, más preferentemente entre 1:3 y 3:1.

La persona experta tendrá acceso a una amplia literatura publicada que describe diversas formas en las que los taninos se pueden enlazar a otros agentes y/o liposomas que comprenden los mismos, véase, por ejemplo, el documento US8642088B2.

Respecto a la administración intravesical, la composición se administra a través de un catéter adaptado para administrar una composición por vía intravesical. Tal catéter podría comprender, por ejemplo, canales separados para el drenaje de la vejiga y para la introducción de la composición, comprendiendo, además, preferentemente medios para cerrar el canal de drenaje de la vejiga en el extremo distal (de tal manera que, una vez que se ha drenado la vejiga, el canal de drenaje se pueda cerrar, de tal manera que la introducción de la composición pueda tener lugar sin que la composición fluya fuera de la vejiga a través del canal de drenaje de la vejiga). Los dispositivos adecuados se describen, por ejemplo, en los documentos GB2448892B y GB2484598B y, en particular, se observan en las reivindicaciones de los mismos.

Cuando la IVU es bacteriana, la IVU se previene/trata mediante la inhibición (reducción o eliminación) de la adherencia

de las células bacterianas a las células uroepiteliales y/o la invasión de las células bacterianas en las células uroepiteliales y/o la formación de las células bacterianas en una biopelícula y/o mediante el aumento de la aglutinación de las células bacterianas.

5 Mediante la prevención de una IVU, se hace referencia, por ejemplo, a la ralentización o la eliminación del desarrollo de la IVU, tal como se diagnostica clínicamente o tal como se mide, por ejemplo, mediante uno cualquiera o más de los síntomas asociados, tales como molestias en la parte inferior del abdomen, disuria, necesidad imperiosa de orinar y/o deseo de orinar con excesiva frecuencia, y/o la detección de niveles significativos de agentes causantes de IVU en una muestra de orina.

10 Mediante el tratamiento de una IVU se hace referencia, por ejemplo, a la disminución de la gravedad o la eliminación de una IVU, tal como se define, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

Dolencias vesicales alternativas

15 El hallazgo de que los taninos oligoméricos se asocian a la superficie de los epitelios de transición tiene todavía la implicación adicional de que los taninos oligoméricos pueden desempeñar una función separada en la prevención/el tratamiento de afecciones/enfermedades que son (o podrían ser) al menos en parte causadas por daño/disfunción de los epitelios y/o la capa de GAG, en particular, la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga y la uretritis.

20 En particular, pero sin quedar ligados a la teoría, los taninos oligoméricos asociados a la superficie de los epitelios de transición pueden actuar (tal como lo hace la capa de GAG) para proteger los epitelios subyacentes de los estímulos que precipitan tales afecciones, en particular, con respecto a la vejiga, y/o para ayudar a la prevención o reparación del daño en la superficie celular epitelial que puede dar lugar a estas diversas dolencias vesicales.

25 Por lo tanto, también se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal, en particular, por vía intravesical o (por ejemplo, para la uretritis) por vía intrauretral y en donde la
30 composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana. Con respecto a la cistitis crónica, esta incluye síndrome de vejiga dolorosa (PBS) (incluyendo úlceras de Hunner), cistitis por irradiación, cistitis por cetamina, cistitis granulomatosa, cistitis folicular, trigonitis (incluyendo uretrotrigonitis) y cistitis asociada a un absceso (que surge, por ejemplo, de IVU, trauma (por
35 ejemplo, cálculos vesicales) o vejiga neurogénica).

La metodología de administración en estas realizaciones puede ser tal como se ha descrito anteriormente en relación con la IVU.

40 En estas realizaciones, la composición preferentemente comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano (que puede ser tal como se ha descrito anteriormente) y un agente antineoplásico (que puede ser tal como se describe más adelante).

45 Un glucosaminoglucano (tal como se ha descrito previamente), tal como los taninos oligoméricos, está destinado a actuar como complemento de la capa de GAG y, por tanto, a aumentar (quizás sinérgicamente) la eficacia de la composición en la prevención/el tratamiento de la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis mediante, por ejemplo, doble protección de los epitelios de transición. Un agente antiinflamatorio y/o un anestésico se puede incluir, de manera alternativa o adicional, y está destinado a combatir los síntomas de estas afecciones
50 (especialmente, el dolor).

Como alternativa, o además, cuando se previene/trata la vejiga hiperactiva (VH) o la hiperactividad del detrusor neurogénico (NDO), se podría incluir un agente antimuscarínico para tales afecciones para combatir los síntomas de estas afecciones. Como alternativa, o además, cuando se previene/trata el cáncer de vejiga, se podría incluir un agente
55 antineoplásico para tratar esta comorbilidad.

En particular, en entornos donde un individuo ha de recibir (o está recibiendo) profilaxis o tratamiento para una IVU, un agente antiinfeccioso (véase la sección anterior) se podría combinar con el uno o más taninos oligoméricos, de tal manera que la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la comorbilidad de la uretritis se puedan tratar
60 o prevenir.

El hallazgo de que los taninos oligoméricos se asocian a la superficie de los epitelios de transición tiene la implicación adicional de que los taninos oligoméricos pueden desempeñar una función adicional en la administración de otros agentes a esa superficie, tales como los agentes mencionados anteriormente, en particular, un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un glucosaminoglucano o un agente antineoplásico. Mediante
65 el enlace directo o indirecto de los taninos oligoméricos a uno o más de tales agentes, los taninos pueden actuar para

administrar tal agente a la superficie epitelial de transición, donde tales agentes podrían tener una eficacia aumentada. Tal enlace se puede aplicar a parte o la totalidad de los taninos de la composición (es decir, a un subconjunto o la totalidad de la población de moléculas de tanino en la composición). En la prevención/el tratamiento de la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis, los taninos oligoméricos se pueden enlazar a un glucosaminoglucano, lo que potencialmente da lugar a un efecto sinérgico entre los dos tipos de compuestos en tales afecciones. Parte o la totalidad de los taninos se puede enlazar al glucosaminoglucano y parte o la totalidad de los glucosaminoglucanos se puede enlazar a los taninos.

5
10 Como alternativa, o además, los taninos oligoméricos se pueden enlazar a la totalidad o (preferentemente) parte de un agente antiinfeccioso, a fin de prevenir o tratar la comorbilidad de la IVU, o a parte de o (preferentemente) la totalidad de un agente antimuscarínico, un anestésico y/o un agente antiinflamatorio, a fin de combatir los síntomas de las afecciones sensibles (tal como se ha descrito anteriormente), o a parte de o (preferentemente) la totalidad de un agente antineoplásico, a fin de combatir el cáncer de vejiga.

15 La metodología de enlace en estas realizaciones puede ser tal como se ha descrito anteriormente en relación con la IVU.

20 Mediante la prevención de la cistitis crónica, la VH, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis se hace referencia, por ejemplo, a la ralentización o eliminación del desarrollo de cualquiera de tales enfermedades/afecciones, tal como se diagnostica clínicamente o tal como se mide, por ejemplo, mediante uno cualquiera o más de los síntomas asociados, tales como molestias o dolor en la parte inferior del abdomen, disuria, necesidad imperiosa de orinar y/o deseo de orinar con excesiva frecuencia y/o retención urinaria.

25 Mediante el tratamiento de cualquiera de tales enfermedades/afecciones se hace referencia, por ejemplo, a la disminución de la gravedad o eliminación de tal enfermedad/afección, tal como se define, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

Composición farmacéutica

30 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (a) uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables; y
- (b) al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en:

35 un agente antimuscarínico, un agente antiinfeccioso y un agente antiinflamatorio (que puede ser tal como se ha descrito anteriormente);
en donde dicha composición es adecuada para administración intravesical.

40 Tal idoneidad puede incluir, por ejemplo, que sea líquida a entre 4 °C y 50 °C, por ejemplo, entre 15 °C y 40 °C, y/o que sea una solución acuosa. La viscosidad puede ser tal como se ha descrito anteriormente. El pH de la composición debe estar preferentemente entre 6 y 8, preferentemente entre 6,5 y 7,5.

En cualquier agente adicional, parte o la totalidad de los taninos se enlaza a (a) parte o la totalidad del agente adicional y/o (b) los liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional, tal como se ha descrito anteriormente.

45 La composición no comprende un vehículo consumible (por ejemplo, un producto alimenticio consumible).

Cáncer de vejiga

50 El hallazgo de que los taninos oligoméricos se asocian a la superficie de los epitelios de transición tiene la implicación adicional de que los taninos oligoméricos pueden desempeñar una función adicional en la administración de agentes antineoplásicos a esa superficie, lo que aumenta potencialmente la potencia de tales agentes para el cáncer de vejiga. Por lo tanto, también se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma urotelial, tal como carcinoma urotelial en fase temprana/superficial), donde, en dicho método, dicha composición se administra por vía intravesical, comprendiendo
55 dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dichos taninos se enlazan a un agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen un agente antineoplásico.

La composición de taninos, los métodos de administración y los métodos de enlace pueden ser tal como se ha descrito anteriormente.

60 Preferentemente, el agente antineoplásico comprende una antraciclina (tal como doxorubicina o valrubicina), una mitomicina (tal como mitomicina C) o bacilo Calmette-Guérin (BCG). Cuando el agente antineoplásico es un API, por ejemplo, es una antraciclina o una mitomicina, el API está contenido preferentemente dentro de un liposoma enlazado a los taninos oligoméricos. El BCG puede estar contenido dentro de un liposoma enlazado a tanino y/o enlazado
65 (directamente) a taninos oligoméricos. Esto último se puede lograr mediante el recubrimiento de las células de BCG con taninos oligoméricos, que formarán una red de tipo membrana alrededor de la superficie de BCG (véase lo anterior

y los Ejemplos).

En las realizaciones, la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico y un glucosaminoglucano y estos pueden ser tal como se ha descrito anteriormente. En estas realizaciones, el agente antiinfeccioso puede incluir taninos oligoméricos libres (por ejemplo, taninos oligoméricos no enlazados a un agente antineoplásico o (al exterior de) un liposoma).

Cabe señalar que parte o la totalidad de cualquier tanino oligomérico presente en la composición que se enlaza (directa o indirectamente) a un agente antineoplásico se puede enlazar a parte o la totalidad de cualquier componente adicional (tal como se ha descrito anteriormente).

También se proporciona una composición farmacéutica (por sí misma) que comprende uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dichos taninos se enlazan a un agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen un agente antineoplásico y en donde dicha composición es adecuada para administración intravesical. Tal idoneidad puede ser tal como se ha descrito anteriormente. El agente antineoplásico y la tecnología de enlace pueden ser tal como se ha descrito anteriormente.

En las realizaciones anteriores, la composición puede comprender, adicionalmente, un agente antineoplásico que no se enlace a taninos oligoméricos y este agente antineoplásico puede ser igual o diferente al agente antineoplásico que se enlaza a taninos oligoméricos.

Métodos de tratamiento

También se desvelan métodos de tratamiento que corresponden a la totalidad de los aspectos de "composición para su uso" de la invención detallados anteriormente. Por tanto, por ejemplo, se desvela un método de tratamiento de un individuo humano o animal (preferentemente, mamífero) con una composición farmacéutica que comprende (por ejemplo, una cantidad eficaz de) uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, comprendiendo dicho método administrar dicha composición a dicho individuo (por ejemplo, un individuo que lo necesite) por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal. Este es, por ejemplo, un método de prevención o tratamiento de una IVU.

Catéter

También se proporciona un catéter que comprende un recubrimiento interno y/o externo que comprende uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables. Mediante el recubrimiento interno se hace referencia a un recubrimiento sobre una o más superficies orientadas a la luz del catéter. Mediante el recubrimiento externo se hace referencia a un recubrimiento sobre una superficie que se orienta al entorno externo. El recubrimiento puede recubrir parcial o totalmente tales superficies. Preferentemente, el catéter está adaptado para administrar una composición por vía intravesical (tal como se ha detallado anteriormente). Los taninos oligoméricos pueden servir, en particular, para prevenir la infección IVU que se produce como resultado del uso del catéter. Preferentemente, el recubrimiento es un material inmovilizado o fijo (en lugar de un material fluido).

Kit

También se desvela un kit que comprende:

- (a). cualquier producto farmacéutico, tal como se ha definido estructuralmente anteriormente; y
- (b). un catéter adaptado para administrar una composición por vía intravesical (tal como se ha detallado anteriormente).

La composición podría, por ejemplo, estar comprendida dentro de una jeringa desechable lista para su administración a la vejiga a través del catéter. El kit podría comprender, adicionalmente, instrucciones para la administración de la composición a un individuo a través de la vía intravesical (por ejemplo, usando el catéter dentro del kit).

General

Cabe señalar que siempre que se use la expresión 'que comprende/comprenden' en el presente documento, también se contemplan opciones en donde se usan en su lugar las expresiones 'que consiste/consisten en' o 'que consiste/consisten esencialmente en'.

Ejemplos

Ejemplo 1: microscopía electrónica de barrido

Las cepas de *E. coli* patógenas (5011 y CFT073 de tipo natural) se prepararon para la microscopía electrónica de

barrido de acuerdo con el siguiente protocolo. Los cultivos de 24 horas (medio de volumen superior al 10 %) de cada cepa se mezclaron con una formulación de proantocianidina de arándano rojo (c-PAC en inglés) (80 µg de equivalentes de ácido gálico [GAE]/ml) o una solución de control y se dejaron incubar durante ~15 minutos a 37 °C. La formulación de C-PAC (en el presente documento simplemente "c-PAC") es un extracto de arándano rojo purificado que comprende un intervalo de PAC oligoméricas, que está al menos sustancialmente libre de unidades de base de taninos monoméricos (también conocidos a veces como "taninos monoméricos"), es decir, que comprende menos del 1 % en p/p de tales unidades de base (véase, por ejemplo, Feliciano y col. Comparison of isolated cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) proanthocyanidins to catechin and procyanidins A2 and B2 for use as standards in the 4-(dimethylamino)cinnamaldehyde assay. *Journal of agricultural and food chemistry* 2012; 60(18): 4578-4585). La solución que contenía las bacterias y las soluciones (c-PAC o control) se fijaron, a continuación, con un glutaraldehído al 3 % antes de hacerse pasar a través de un filtro de membrana de plata de 0,45 µm. Las bacterias, ahora enlazadas al filtro, se almacenaron en glutaraldehído al 3 % a 4 °C hasta que se prepararon para la obtención de imágenes.

Las membranas se prepararon para la obtención de imágenes mediante los siguientes protocolos. Los filtros se deshidrataron durante 15 minutos/serie a través de una serie de etanol usando los siguientes porcentajes: 30, 50, 70, 80, 90, 95, 100(x2). A continuación, los filtros se secaron con tamiz al 100 %. Los filtros se secaron mediante el procedimiento de punto crítico (10 minutos x 3 remojos) y se adhirieron a la matriz de muestra para ensayo de SEM de aluminio con pestañas adhesivas de carbono de doble cara. A continuación, los filtros se recubrieron por pulverización catódica con una capa de ~25 nm de oro/paladio. Las imágenes de SEM se adquirieron con un instrumento Zeiss usando una tensión de aceleración en 3-10 keV.

En las Figuras 1 y 2, se muestran imágenes representativas de bacterias (5011 y CFT073) con y sin adición de c-PAC. Las imágenes muestran que la 5011 expresa estructuras de superficies que se parecen a la fimbria polar larga (Figura 1, panel superior) y que la adición de la c-PAC da como resultado una red de tipo membrana que parece comprimir físicamente las bacterias (Figura 1, panel inferior). Las imágenes muestran que la CTF073 expresa estructuras de superficies que son bastante diferentes en morfología de las de la 5011 (Figura 2, panel superior) y que la adición de la c-PAC da como resultado una red de tipo membrana que parece comprimir físicamente las bacterias (Figura 2, panel inferior).

Ejemplo 2: estudios de aglutinación

Las cepas de *E. coli* patógenas (5011 y CFT073 de tipo natural) se cultivaron a partir de cepa congelada en condiciones estáticas en caldo de LB a 37 °C y se lavaron 2 veces con PBS++ mediante centrifugación a 1.800xg durante 10 minutos. El OD450 se usó para calcular y ajustar la densidad celular bacteriana usando una curva de densidad-absorbancia bacteriana previamente establecida.

El análisis de aglutinación se realizó en microcubetas de 3,0 ml usando un volumen de reacción total de 1,0 ml. En primer lugar, las soluciones madre de *E. coli* patógenas (50 µl) se añadieron a las cubetas, dando como resultado una concentración final de $5,0 \times 10^8$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. A continuación, la c-PAC se diluyó 1/1000 y se añadió a cada inóculo bacteriano para alcanzar las concentraciones finales de 0, 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5 y 5 µg de GAE/ml en un volumen total de 1 ml con PBS++. Las cubetas se trituraron vigorosamente durante ~10 segundos. La absorbancia se leyó en 450 nm cada 5 min durante 240 min en un espectrofotómetro Beckman DU 640 equipado con un soporte para cubetas de seis posiciones y los valores de absorbancia absoluta se convirtieron en transmitancia (%) (Figura 3). Se observa que la c-PAC demuestra una aglutinación particularmente rápida de la *E. coli* 5011, que es una cepa modelo de la infección IVU (que es una cepa clínicamente aislada de la orina del paciente, en comparación con la CFT-073, que se aisló de la sangre del paciente), aunque se podría requerir una concentración superior a 0,3125 µg/ml (por ejemplo, de 0,5 µg/ml o más).

En un estudio separado, se añadieron las concentraciones de la c-PAC de 0, 1,25 y 5 µg a las cepas de *E. coli* (5011 y CFT073) y se dejaron interactuar durante 19 horas. La Figura 4 muestra el resultado representativo de la 5011 y la CFT073, que se aglutinan y se caen de la solución después de 19 horas de incubación conjunta.

Ejemplo 3: estudios de microscopía

Se obtuvieron muestras de tejido vesical tal como se describe en la sección Modelo de tejido vesical (véase más adelante) y cada sección se colocó (con la superficie epitelial orientada hacia arriba) en pocillos individuales de una placa de cultivo de 24 pocillos. La *E. coli* CFT073 que expresa la mCherry se cultivó tal como se ha descrito anteriormente. La c-PAC marcada con fluorescencia, 5-(4,6-diclorotriazin-2-il)amino)fluoresceína (DTAF), se preparó tal como describen Feliciano y col. (*Food Chemistry*; 166: 337, 2015). La c-PAC marcada con DTAF se combinó con la CFT073 (mCherry), se dejó incubar conjuntamente 10 minutos y se sometió a obtención de imágenes mediante microscopía fluorescente (Figura 5; las PAC marcadas con DTAF (estructura de tipo de red clara) comprimen la *E. coli* CFT073 patógena marcada con mCherry (estructuras en forma de varilla de color gris)). La c-PAC marcada con DTAF en PBS (1 ml) se añadió a las muestras de tejido vesical (80, 160, 320, 640, 1.280 µg de GAE/ml) y se incubó durante 1 hora en la oscuridad. Se retiró la solución de DTAF-c-PAC, a continuación, se lavó el tejido con PBS (4x) para retirar el exceso de DTAF-c-PAC libre y se fijó durante una noche con formalina tamponada neutra. A continuación, el tejido fijado se deshidrató, se embebió en parafina y se montó en un portaobjetos.

Los portaobjetos se desparafinaron mediante la siguiente metodología:

- 3x5 min de Xilenos
- 5 10 inmersiones en EtOH al 100 %
- 10 inmersiones en EtOH al 100 %
- 10 inmersiones en EtOH al 95 %
- 10 inmersiones en EtOH al 50 %
- 10 inmersiones en 1 H₂O destilada
- 10 los portaobjetos se dejaron reposar en H₂O destilada durante ~5 minutos, mientras se elaboraba el DAPI.

A continuación, el portaobjetos se tiñó en contraste con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI), una tinción fluorescente que se enlaza fuertemente al ADN.

15 Preparación de DAPI:

- Se usó una solución madre de DAPI de 1 mg/ml (3,6 mM) (en agua). La solución madre se diluyó 1:100 con ddH₂O (preparando una solución en 0,036 mM). Se añadieron 400 µl de esta solución a 5 ml de PBS para preparar una concentración de trabajo 2,86 µM de DAPI. Esta es la solución que se aplicó a los portaobjetos desparafinados. Las secciones de tejido se colocaron en una bandeja de portaobjetos y se rodearon con una barrera hidrófoba. Se aplicó DAPI con una pipeta de transferencia de tal manera que se cubriera la totalidad del tejido. Los portaobjetos se dejaron teñir durante 5 minutos en la oscuridad. Después de la incubación, el DAPI se retiró y se lavó con ddH₂O. A continuación, los portaobjetos se montaron con Fluoro Gel (de EMS), se cubrieron con un cubreobjetos y se dejaron secar. Las preparaciones de portaobjetos se sometieron a obtención de imágenes mediante microscopía de luz y fluorescente (véanse las Figuras 6 y 7).

- La Figura 6 muestra imágenes de microscopía con c-PAC marcada con DTAF usando radioscopia (color blanco claro, arriba a la izquierda) (en 640 µg de GAE/ml), núcleos marcados con DAPI usando radioscopia (color gris claro, arriba a la derecha), vista de campo claro (abajo a la izquierda) e imagen compuesta (abajo a la derecha). Las PAC forman una barrera mediante la asociación con (quizás la incorporación a) la capa de GAG de la superficie de la célula epitelial de transición (estructura gris granular con núcleos marcados con DAPI de color gris claro).

- La Figura 7 muestra una imagen de radioscopia compuesta aumentada que muestra la c-PAC marcada con DTAF (color blanco claro) que forma una barrera mediante la asociación con/la incorporación a la capa de GAG de la superficie de la célula epitelial de transición (definida mediante los núcleos marcados con DAPI de color gris claro).

Ejemplo 4: modelo de tejido vesical porcino *ex vivo*

- La vejiga de porcino se obtuvo de un matadero local y se transfirió de vuelta al laboratorio en hielo. Una vez en el laboratorio, las vejigas se abrieron y se examinaron para determinar la dolencia. Las vejigas a usar en el análisis de invasión se lavaron con PBS, se bisecaron y fijaron en bandejas de silicio (véase la Figura 8A). Las secciones de vejiga para su uso en el análisis de invasión de vejiga se extrajeron en sacabocados de la vejiga usando un perforacorchos redondo (tamaño 11) y se midieron aproximadamente en 1,9 cm² (véase la Figura 8B). Estas secciones de vejiga se pegaron, a continuación, al fondo de una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos y se cubrieron con PBS hasta que la placa de 24 pocillos se llenó de la cantidad deseada de las secciones de vejiga. Una vez preparado, el tejido se enjuagó con medios de invasión y se colocó a 37 °C/5 % de CO₂, mientras se preparaban las bacterias y la c-PAC.

- La cepa de *E. coli* patógena (5011) se preparó para su uso en un análisis de antiinvasión de acuerdo con el siguiente protocolo. Los cultivos de 72 horas de cada cepa se diluyeron para alcanzar multiplicidades de infección (MOI en inglés) variables. Las MOI son la relación de las células bacterianas respecto a las células de mamífero. Se sometió a ensayo una curva de MOI que variaba entre 8e2 y 8e7 UFC/pocillo para obtener una MOI adecuada que se podría usar en futuros experimentos. Los resultados de estos experimentos indicaron que una MOI de 8e6 es adecuada para el ensayo de la inhibición de la invasión de c-PAC.

- La cepa de *E. coli* patógena (5011 de tipo natural) se preparó para su uso en un análisis de antiinvasión de acuerdo con el siguiente protocolo. Se mezcló un cultivo de la cepa de 72 horas con c-PAC (concentración de 80 mg de GAE/ml) o solución de control (0 mg de GAE/ml) y se dejó incubar durante ~15 minutos a 37 °C. La solución que contenía bacterias y el tratamiento (c-PAC o control) se aplicaron, a continuación, al tejido vesical porcino durante 1 hora a 37 °C y el 5 % de CO₂ para permitir la invasión bacteriana. Después del tratamiento de 1 hora, se lavó el tejido vesical y se aplicó gentamicina al tejido durante 1 hora a 37 °C y el 5 % de CO₂ para permitir la eliminación de las bacterias adheridas, pero no invadidas. A continuación, se lavó el tejido y se lisó para liberar las bacterias invadidas. Las bacterias invadidas se colocaron en placas para su enumeración y se contaron para determinar los patógenos invadidos por pocillo. Los resultados (véase la Figura 9) indican que la c-PAC tiene un efecto inhibitorio sobre la invasión bacteriana.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de una infección de las vías urinarias (IVU), comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana.
2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la IVU es una infección por *Escherichia coli* uropatógena.
3. Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de la cistitis crónica, la vejiga hiperactiva, la obstrucción parcial de la vejiga o la uretritis, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dicha composición se administra por vía intrauretral, por vía intravesical, por vía intraureteral y/o por vía intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre la superficie epitelial del aparato genitourinario que aglutina las bacterias mediante compresión, promoviendo, de ese modo, la impermeabilidad urotelial a la adherencia bacteriana o la invasión bacteriana.
4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la cistitis crónica es síndrome de vejiga dolorosa (PBS en inglés), cistitis por irradiación, cistitis por cetamina, cistitis granulomatosa, cistitis folicular, trigonitis o cistitis asociada a un absceso.
5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dichos uno o más taninos oligoméricos comprenden una o más proantocianidinas.
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas una o más proantocianidinas comprenden una o más proantocianidinas, cada una con:
- (a). al menos una unión interflavano de tipo A; y/o
 - (b). un grado de polimerización de flavanol/flavano de cuatro o más.
7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está sustancialmente libre de unidades de base de taninos monoméricos.
8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano y un agente antineoplásico.
9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, en cualquier agente adicional, parte o la totalidad de los taninos se enlaza a:
- (a). parte o la totalidad del agente adicional; y/o
 - (b). liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional.
10. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a). uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables; y
 - (b). uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico, un glucosaminoglucano y/o un agente antineoplásico; en donde dicha composición es adecuada para administración intrauretral, administración intravesical, administración intraureteral y/o administración intrarrenal y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre una superficie epitelial.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde, en cualquier agente adicional, parte o la totalidad de los taninos se enlaza a:
- (a). parte o la totalidad del agente adicional; y/o
 - (b). liposomas que contienen parte o la totalidad del agente adicional.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde dichos uno o más taninos oligoméricos son tal como se definen en la reivindicación 5 o la reivindicación 6 y/o en donde dicha composición está sustancialmente libre de unidades de base de taninos monoméricos.

5 13. Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento del cáncer de vejiga, en donde dicha composición se administra por vía intravesical, comprendiendo dicha composición uno o más taninos oligoméricos, seleccionados de proantocianidinas y/o taninos hidrolizables, en donde dichos taninos se enlazan a un agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen un agente antineoplásico y en donde la composición forma una red profiláctica de tipo membrana sobre una superficie epitelial.

10 14. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente antineoplásico comprende una antraciclina, una mitomicina o bacilo Calmette-Guérin (BCG en inglés) y/o en donde la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico y un glucosaminoglucano.

15 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente adicional es un agente antineoplásico, en donde dichos taninos se enlazan al agente antineoplásico y/o los liposomas que contienen el agente antineoplásico y en donde dicha composición es adecuada para administración intravesical;
en donde el agente antineoplásico comprende una antraciclina, una mitomicina o bacilo Calmette-Guérin (BCG); y/o en donde la composición comprende, adicionalmente, uno o más agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un agente antiinfeccioso, un agente antimuscarínico, un agente antiinflamatorio, un anestésico y/o un glucosaminoglucano.

20

Figura 1

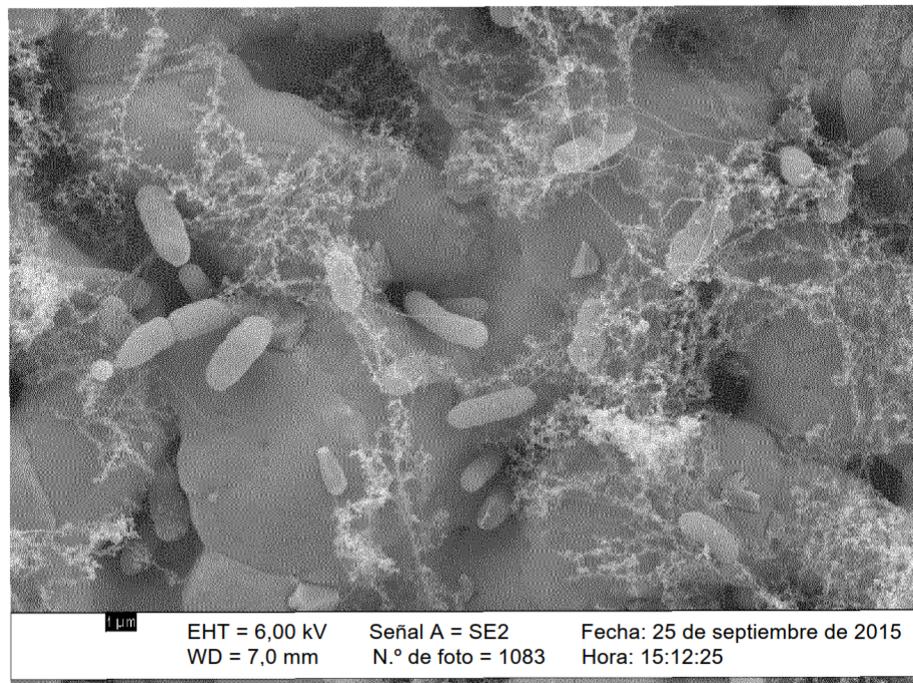
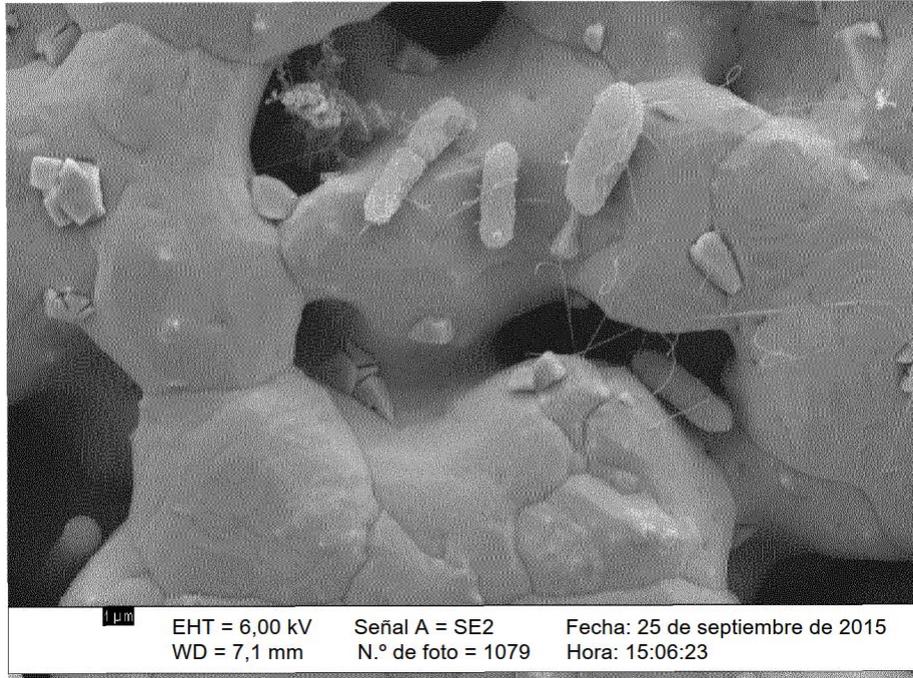


Figura 2

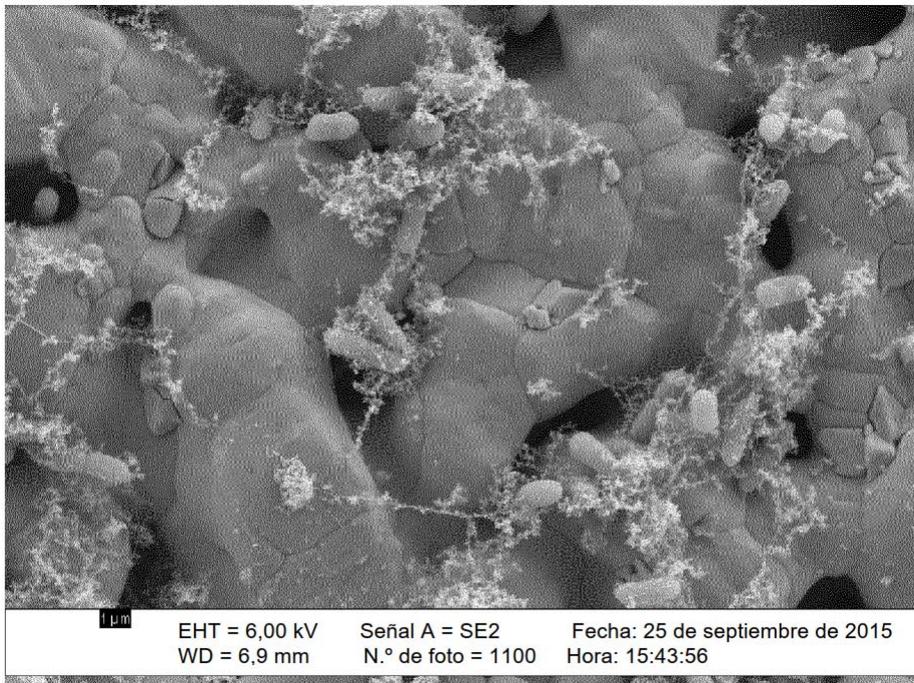
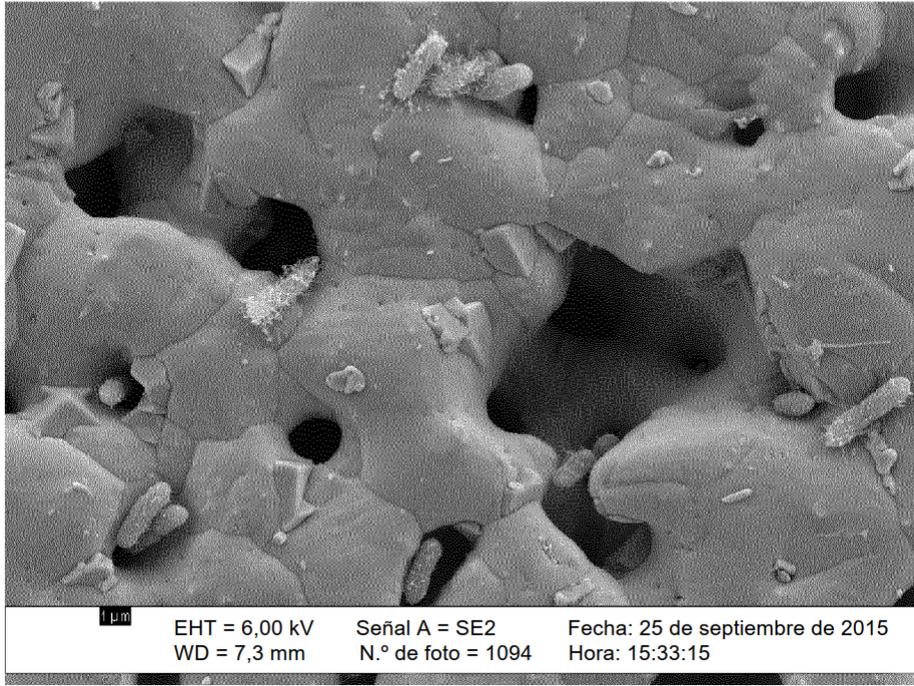


Figura 3

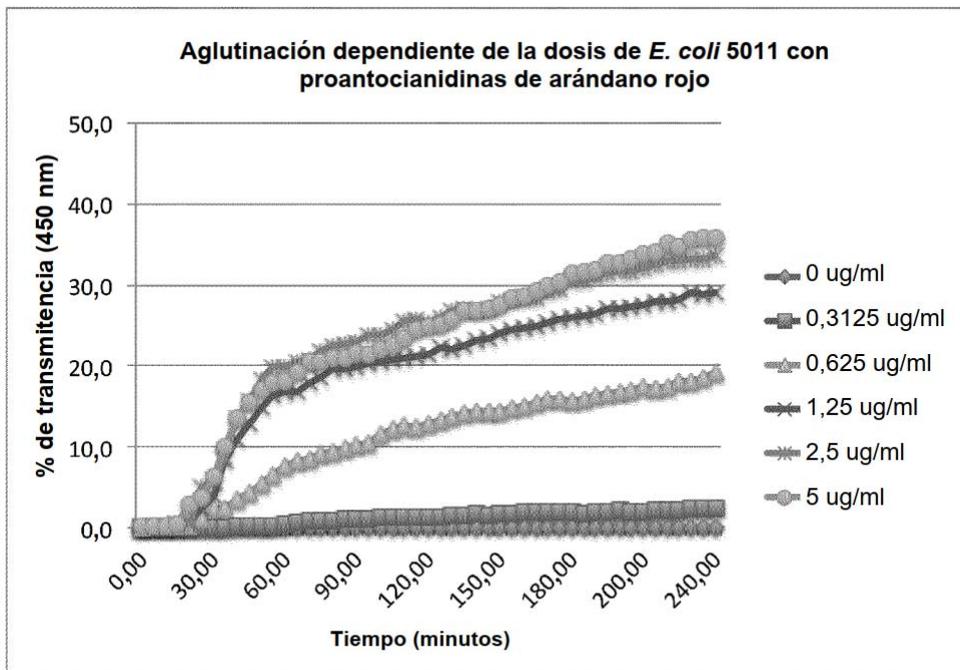
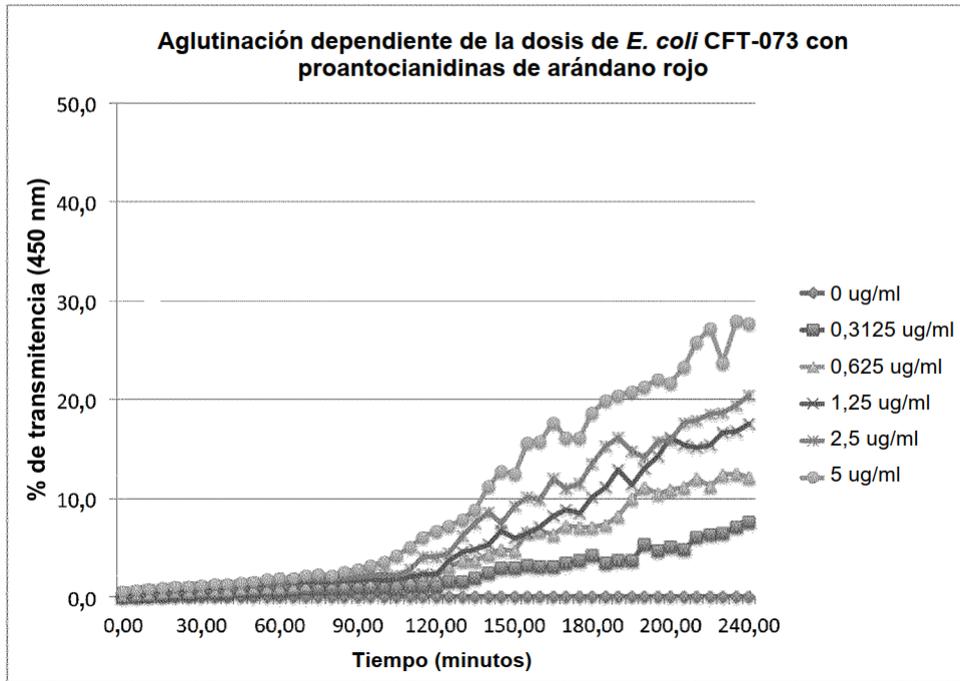


Figura 4

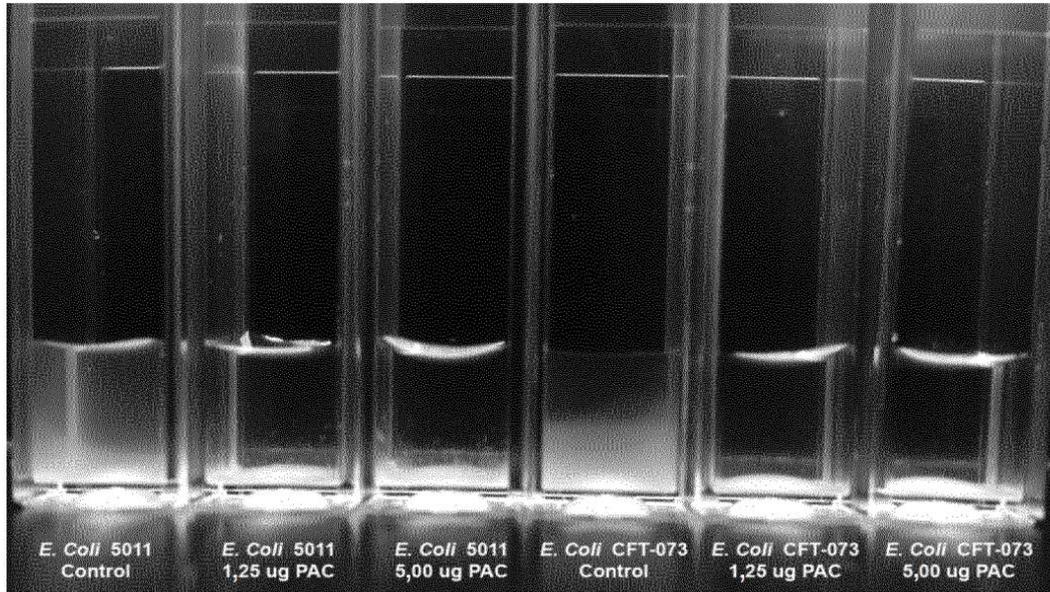


Figura 5

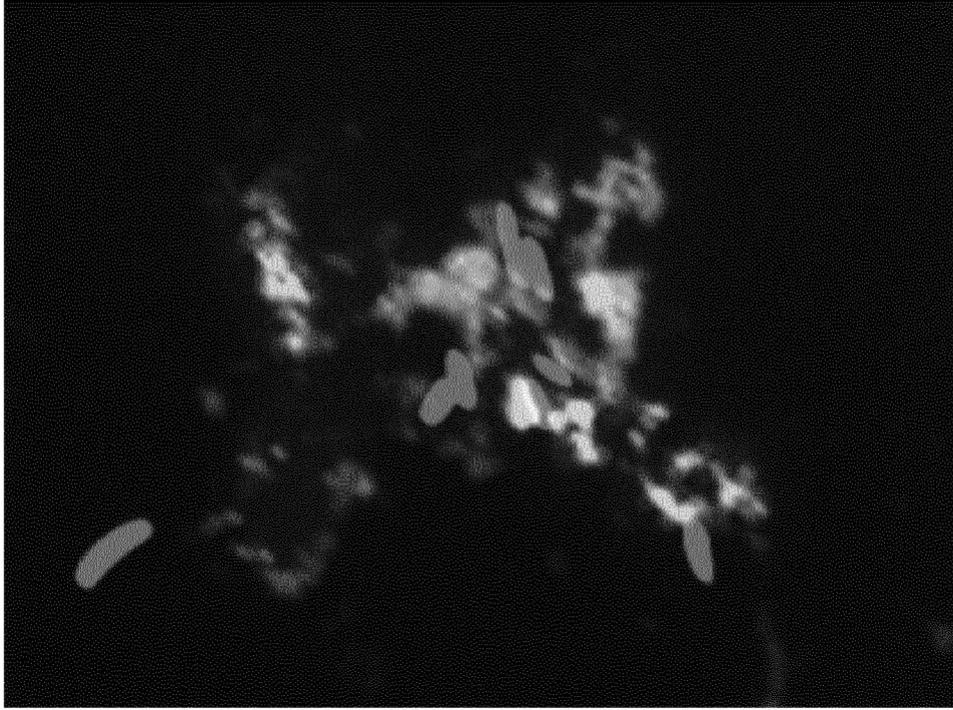


Figura 6

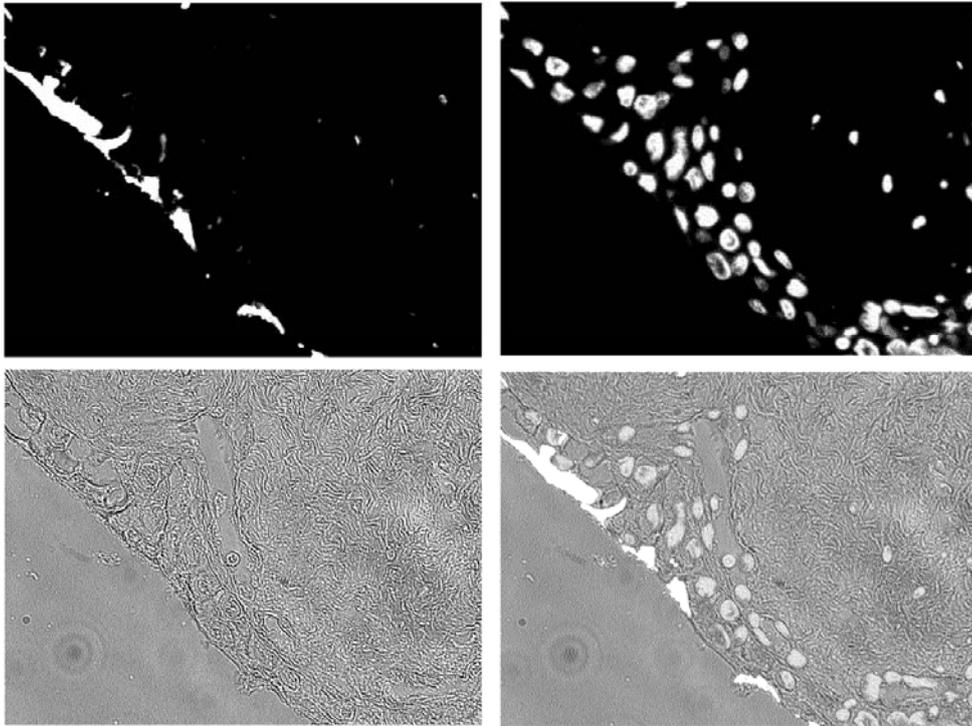


Figura 7

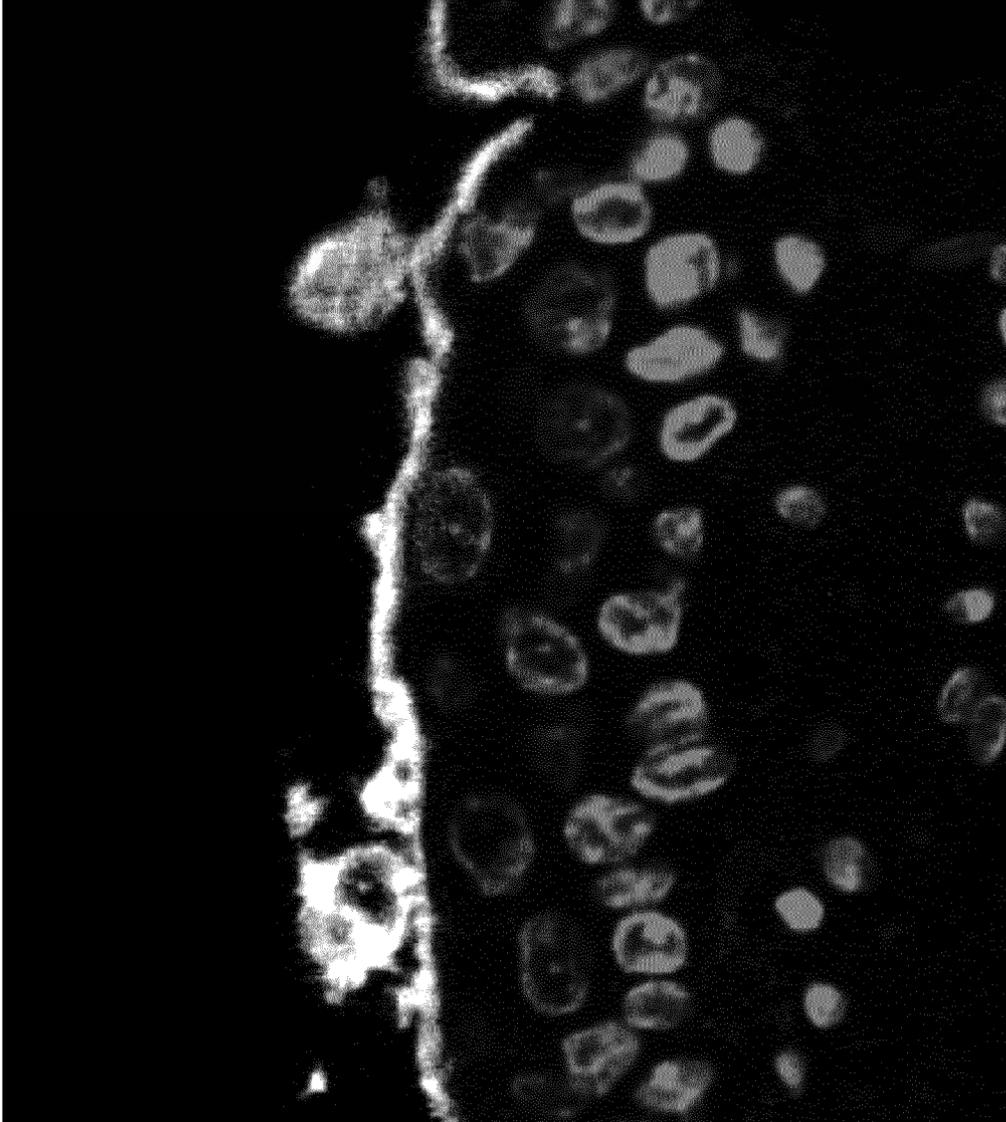


Figura 8

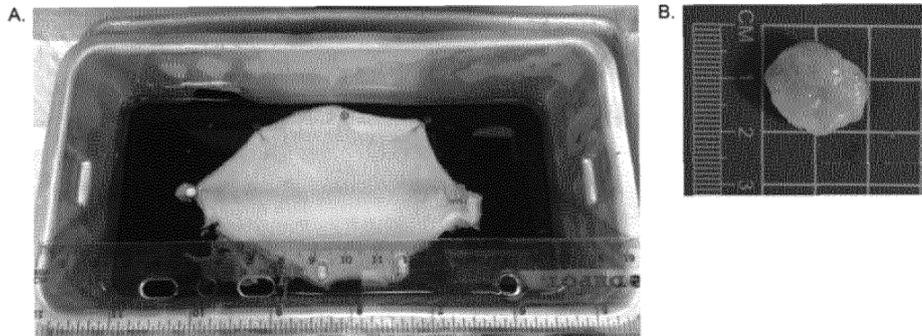


Figura 9

