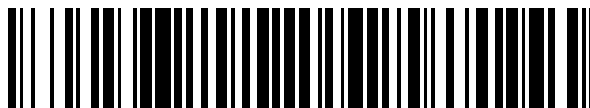


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 254**

21 Número de solicitud: 201230242

51 Int. Cl.:

**A61K 36/185** (2006.01)

**A61K 31/197** (2006.01)

**A61K 31/353** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**15.02.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**18.09.2013**

71 Solicitantes:

**LABORATEC, S.L. (100.0%)**  
**Ptda. Madrigueres Nord, 16**  
**03700 Denia (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

**LLOBREGAT AGUSTÍ, Juan Carlos**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria y enuresis**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende al menos una mezcla de flavonoides entre el 0,5% - 20% en peso, de taninos condensados o proantocianidinas entre el 2% - 20% en peso y de ácido Gamma-aminobutírico (GABA) entre el 0,3% - 60% en peso, sobre el total de la composición. Dicha composición adicionalmente comprende al menos 50% de un extracto de Humulus lupulus. La presente invención también se refiere al uso de dicha composición para la obtención de un medicamento para tratar la incontinencia y/o enuresis, particularmente la enuresis en niños, así como en adultos o ancianos que tienen pérdidas de orina como la incontinencia de estrés o de urgencia.

ES 2 423 254 A1

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE INCONTINENCIA URINARIA Y ENURESIS**

**DESCRIPCIÓN**

**OBJETO DE LA INVENCION**

5 La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria tanto infantil como adulta, así como su uso en el tratamiento de dichas afecciones.

Dicha composición permite tratar la enuresis en niños que presentan esta incontinencia urinaria, así como en adultos o ancianos que tienen pérdidas de orina como la incontinencia de estrés o de urgencia.

10

Para ello, se utiliza una composición farmacéutica que comprende al menos una mezcla de flavonoides entre el 0,5% - 20% en peso, de taninos condensados o proantocianidinas entre el 2% - 20% en peso y de ácido Gamma-aminobutírico (GABA) entre el 0,3% - 60% en peso, sobre el total de la composición. Dicha composición adicionalmente comprende al menos 50% de un extracto de *Humulus lupulus*, de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%.

15

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

20

La incontinencia (IU) consiste en la pérdida involuntaria de orina en un momento y lugar no adecuados, y en cantidad o frecuencia suficiente como para que suponga un problema para la persona que la sufre, así como una posible limitación de su actividad y relaciones sociales. La persona afectada tiene una necesidad imperiosa y repentina de orinar pero es incapaz de retener la orina.

25

Los escapes de orina pueden producirse con situaciones involuntarias como al estornudar, reír, realizar algún esfuerzo o ejercicio físico. La pérdida de orina es un problema higiénico, social y psíquico, ya que influye en la actividad cotidiana del enfermo y reduce la calidad de su vida.

30

No es una enfermedad en sí misma, sino la consecuencia de una alteración en la fase de llenado vesical que se presenta asociada a numerosas enfermedades. Puede ser causada por diabetes, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, algunas cirugías o incluso durante la maternidad.

La incontinencia urinaria, en términos generales, puede ser:

35

- Primaria: si el niño nunca ha conseguido controlar sus pérdidas de orina,
- Secundaria: si, después de un período de control, no consigue volver a él,
- Diurna,
- Nocturna,
- Mixta: en ambos momentos del día, y
- De estrés o de esfuerzo: en adultos de 30 años a 60 años aproximadamente.

40

Además, hay una serie de factores que pueden condicionar o predisponer al paciente a padecer esta afección, como problemas físicos tales como tener una vejiga pequeña o de musculatura débil.

45

Para controlar esta situación, en el estado actual de la técnica se vienen empleando varias alternativas paliativas como tratamiento farmacológico (Hattori T., Drug treatment of urinary incontinence. Drugs of Today, 1998, 34 (2): 125-138), como por ejemplo el producto comercial Minurin® que contiene acetato de desmopresina y se utiliza para el tratamiento de la diabetes insípida central y enuresis primaria nocturna en pacientes (niños mayores de 5 años) con capacidad normal de concentrar la orina. Sin embargo, estas terapias suelen tener bastantes efectos secundarios, ya que el mecanismo de acción de la desmopresina consiste en reducir la cantidad de orina generada por los riñones, por lo cual no es muy aconsejable.

Adicionalmente, y fundamentalmente en la población infantil, se aplican también técnicas de aprendizaje al control, aparatos de alarma (el dispositivo de Mowrer o Pipistop®), que se basan en la detección de orina para enseñar al niño a relacionar la sensación de vejiga llena con el despertarse.

5 Asimismo, también es conocida la incontinencia urinaria en adultos o personas mayores, donde se produce una pérdida del control vesical e implica un importante impacto psicológico y social y puede afectar gravemente el estilo de vida del paciente.

10 Por consiguiente, existe la necesidad en el estado de la técnica actual de obtener una composición farmacéutica eficaz para tratar esta afección, que no presente los efectos secundarios de los tratamientos del estado de la técnica y que obtenga resultados satisfactorios en la prevención de la enuresis infantil y la incontinencia tanto infantil como adulta.

15 En el caso de la enuresis infantil, hay que incidir en que es un problema muy frecuente (afecta aproximadamente al 5-10% de los niños de 7 años de edad) que regularmente se orinan en la cama (Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. Br J Urol (1996) 78:602–606) y el problema puede persistir en la adolescencia e incluso, ocasionalmente, en la vida adulta. Los chicos se afectan con más frecuencia que las chicas, y puede haber un factor familiar. Hay tres mecanismos patogénicos que tienen el suficiente apoyo científico para ser considerados, como son: la poliuria nocturna, la hiperactividad nocturna del detrusor de la vejiga, y un umbral elevado para el despertar. Todos ellos pueden depender, a su vez, de un trastorno subyacente común a nivel del tronco cerebral.

25 La primera línea de tratamiento de la enuresis simple, es decir sin factores subyacentes como diabetes, enfermedad renal o malformaciones urogenitales, es la alarma de enuresis, lo que tiene un potencial curativo definitivo, pero requiere mucho trabajo y motivación. Por ello, hay muchas familias que no pueden llevarlo a cabo adecuadamente. En estos casos la desmopresina puede ser el tratamiento de elección. La desmopresina tiene pocos riesgos y efectos adversos, pero puede producir hiponatremia, que puede llegar a ser grave si se combina con una ingesta excesiva de líquidos (Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr (1996) 155:959–962.). Para los niños que no responden a la desmopresina, los anticolinérgicos (oxibotunina, tolterodina y propiverina) son útiles como terapia adyuvante (Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE . Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics (2008) 122:1027– 1032). No son fármacos que conlleven una importante toxicidad pero pueden producir ó agravar una situación de estreñimiento. La imipramina es un antidepresivo tricíclico que se ha utilizado como terapia antienurética. Los estudios dan una tasa de respuesta de aproximadamente 50%. La razón de este efecto es muy poco clara, pero lo más probable es que esté vinculado a la acción noradrenérgica cerebral (Gepertz S, Nevéus T Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. J Urol (2004) 171:2607–2610). La imipramina se utiliza sólo en el tratamiento de la enuresis resistente a la desmopresina, ya que los efectos secundarios en su mayoría los cambios de humor pueden ser molestos, son frecuentes, y una sobredosis puede poner en riesgo la vida (Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol (2000) 10:321–325).

45 Por último, las modalidades de tratamiento alternativos, como la acupuntura y la hipnoterapia, están muy difundidas. Sin embargo, no se dispone de evidencias científicas para su empleo como para justificar su uso como terapia estándar (Glazener CM, Evans J, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev (2005) 18).

50 En este sentido, para la presente invención se proporciona una composición farmacéutica a base de un extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos ácido gamma aminobutírico (GABA), de flavonoides como la rutina y de taninos condensados, así como otros componentes propios del extracto de lúpulo tales como chalconas, ácido  $\alpha$ , humulina o lupulina.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de incontinencia infantil e incontinencia adulta.

5 Dicha composición presenta un principio activo que está formado por una mezcla de al menos flavonoides con propiedades vasodilatadores y antidiuréticas naturales (rutina), taninos condensados o proantocianidinas con propiedades astringentes y ácido Gamma-aminobutírico (GABA) que hacen de neurotransmisor cerebral y está ligado al tratamiento de la ansiedad. Dichos componentes se pueden obtener de extractos vegetales como el lúpulo.

10

El lúpulo (*Humulus lupulus*), es una de las tres especies de plantas del género *Humulus*, de la familia de las Cannabaceae. Se puede encontrar en estado silvestre en malezas, lindero de bosques o en la orilla de los ríos. Las hojas verdes oscuras están provistas de 3 a 5 lóbulos dentados. Tiene flores masculinas y femeninas en plantas diferentes. Las primeras son amarillas verdosas y están reunidas en panículas; las femeninas, reunidas en amentos, son de color verde claro. Es una planta vivaz dioica que puede alcanzar hasta los ocho metros de altura. Sus tallos son volubles, anuales y se enroscan en cualquier soporte.

15

20

Se han aislado los principales componentes activos de la planta del lúpulo que son: los flavonoides, chalconas y ácido  $\alpha$ , que tiene un suave efecto antibiótico contra las bacterias Gram positivas y favorece la actividad de la levadura de malteado. De la planta se utiliza la flor hembra sin fecundar. En la base de sus bracteólas, hay unas glándulas que contienen la lupulina.

25

El lúpulo tradicionalmente se ha usado como remedio a diversas enfermedades o molestias, tanto físicas como psíquicas a lo largo de muchos; las flores de esta enredadera perenne se utilizan por sus propiedades sedantes naturales. El lúpulo se utiliza para aliviar problemas del sueño ocasionales causados por el nerviosismo y la tensión nerviosa (Lee KM, Jung KS, Song DK, Krauter M, Kim HY. Effects of *Humulus lupulus* extract on the central nervous system in mice. *Planta Med.* (1993). 59 (Suppl), A691). Dosis elevadas de lúpulo reduce la latencia del sueño y apoya la función de un sueño saludable. El lúpulo contiene humulina y la lupulina presentes en sus inflorescencias femeninas o estróbilos, las cuales generan un estado de calma general, sin afectar la atención ni los reflejos, ni tampoco generar cuadros de adicción.

30

Es una planta que no tiene efectos secundarios, ni interacciones con otros fármacos y sus posibles usos terapéuticos conocidos hasta la fecha son:

35

– Ansiolítico: El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio, teniendo un efecto tranquilizante sobre el sistema nervioso central.

– Inductor del sueño: Sus efectos en el insomnio podrían deberse a las propiedades tranquilizantes sobre el sistema nervioso y el cerebro.

– Anticonvulsivante: El GABA es a menudo deficiente en ciertos trastornos convulsivos y motores tales como la epilepsia o la discinesia tardía.

40

– Antihipertensivo: El GABA puede ayudar a regular algunos mecanismos cardiovasculares implicados en la hipertensión.

– Astringentes: Los taninos condensados tienen propiedades astringentes, tanto por vía interna como tópica. Por vía interna se emplean como antidiarreicos, favoreciéndose esta actividad por cierto efecto antiséptico, ya que precipitan las enzimas extracelulares secretadas por los microorganismos causantes de las infecciones, lo que hace que sean de utilidad en diarreas infecciosas.

45

– Propiedades vasoconstrictoras: Los taninos condensados también se utilizan tanto interna como tópicamente en el tratamiento de afecciones vasculares como varices o hemorroides y en pequeñas heridas. En uso tópico están indicados en diversos problemas de la piel, empleándose en ciertas dermatosis así como en cosmética como tónicos astringentes.

– Antiagregante plaquetario: la rutina inhibe la agregación plaquetaria, así como disminuyendo la permeabilidad vascular, haciendo la sangre menos espesa y mejorando la circulación.

5 Adicionalmente, los investigadores de la presente invención, han determinado experimentalmente que seleccionando diversos componentes de esta especie medicinal (*Humulus lupulus*), se obtiene una composición farmacéutica capaz de paliar la incontinencia urinaria tanto en niños como en adultos y personas mayores; aspecto farmacológico totalmente novedosos e inventivo, ya que no resulta evidente para un experto en la materia.

10 Los inventores de la presente invención, han determinado el papel fundamental de la rutina en la composición farmacéutica objeto de la presente invención. La rutina es el glucósido formado entre un flavonol llamado quercetina y un disacárido llamado rutinosa. La rutina se forma creando enlace entre el disacárido y el grupo hidroxilo de la quercetina. La rutina inhibe la agregación plaquetaria, así como disminuyendo la permeabilidad vascular, haciendo la sangre menos espesa y mejorando la circulación.

15 La rutina además tiene actividad antiinflamatoria e inhibe la actividad de la aldosa reductasa, una enzima normalmente presente en el ojo y otras partes del cuerpo. Por otro lado, la rutina, ayuda a transformar la glucosa en sorbitol, fortalece los capilares y puede reducir los síntomas de hemofilia. Además puede ayudar a prevenir el desagradable edema de las piernas. La rutina, como ácido ferúlico, puede reducir la citotoxicidad del colesterol LDL oxidado y reduce el riesgo de padecer enfermedades coronarias. También hay alguna evidencia de que la rutina puede ser usada en el tratamiento de hemorroides, várices y microangiopatías.

20 Por otro lado, están presentes en la composición objeto de la presente invención los taninos condensados o proantocianidinas, conocidos también como taninos no hidrolizables, ya que se hidrolizan con dificultad. Este tipo de taninos se producen en el metabolismo normal de los vegetales por lo que se consideran fisiológicos y se encuentran ampliamente repartidos en el reino vegetal.

25 Los taninos son compuestos polifenólicos, más o menos complejos, de origen vegetal, masa molecular relativamente elevada, sabor astringente, conocidos y empleados desde hace muchos siglos por su propiedad de ser capaces de convertir la piel en cuero, es decir de curtir las pieles. Esto se debe a su capacidad para unirse a macromoléculas como hidratos de carbono y proteínas. Precipitan con sales de metales pesados, proteínas y alcaloides.

30 Se trata de compuestos hidrosolubles, dando a veces disoluciones coloidales en agua, solubles también en alcohol y en acetona e insolubles en disolventes orgánicos apolares.

35 De las actividades farmacológicas de los taninos podemos destacar sus propiedades astringentes, tanto por vía interna como tópica. Por vía interna se emplean como antidiarreicos, favoreciéndose esta actividad por cierto efecto antiséptico, ya que precipitan los enzimas extracelulares secretados por los microorganismos causantes de las infecciones, lo que hace que sean de utilidad en diarreas infecciosas. Poseen también propiedades vasoconstrictoras por lo que se utilizan tanto interna como tópicamente en el tratamiento de afecciones vasculares como varices o hemorroides y en pequeñas heridas. En uso tópico están indicados en diversos problemas de la piel, empleándose en ciertas dermatosis así como en cosmética como tónicos astringentes.

40 El tercer componente esencial de la invención es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Deriva del ácido glutámico, mediante la descarboxilación realizada por la enzima glutamato-descarboxilasa. El GABA se secreta por las células gabaérgicas de la médula espinal, también llamadas interneuronas; así mismo hay neuronas gabaérgicas en el cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral. Principalmente está ligado para el tratamiento de la ansiedad.

45 Los análogos de GABA son conocidos agentes útiles en la terapia anticonvulsivante en trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, corea de Huntington, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson,

disquinesia tardía y espasticidad. También se ha sugerido que los compuestos se pueden usar como antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos (WO 92/09560 y WO 93/23383).

La rutina presente en la composición objeto de la presente invención, se puede adquirir de forma comercial o bien por extracción química a partir del lúpulo. Para la extracción de la rutina se pueden utilizar solventes orgánicos de alta polaridad como el etanol, el acetato de etilo (pero con bastante precaución ya que por calentamiento puede reaccionar con ciertos compuestos). Posteriormente se realizan extracciones sucesivas con solventes de polaridad creciente como: Hexano / Cloroformo (para flavonoides de baja polaridad). Acetato de etilo (para flavonoides de mediana polaridad). Butanol (para flavonoides de alta polaridad y por lo general los de mayor uso farmacológico gracias a la presencia de grupos funcionales de tipo hidroxilo y carbonilo).

Los taninos condensados presente en la composición objeto de la presente invención, se puede adquirir de forma comercial o bien por extracción química a partir del lúpulo. La extracción de los taninos condensados, se puede hacer por ejemplo en difusión en tanque abierto, en autoclave, en sistema de lixiviación. Sea cual sea el método utilizado, la extracción da como resultado un líquido concentrado oscuro con impurezas no tánicas. Para el filtrado se hace atravesar el líquido por unas las lonas a presión, que al terminar se limpian inyectándoles agua caliente. El proceso de filtrado elimina las impurezas y el líquido se vuelve translúcido, aunque todavía es rojo. El siguiente paso es la decoloración, mediante un tratamiento químico a base de dióxido de azufre (llamado "sulfitación"), o la evaporación directa. La sulfitación puede realizarse por dos métodos, llamados "escalera" y el obsoleto "cascada". En el método "escalera", los líquidos van cayendo desde arriba por gravedad y el SO<sub>2</sub> va subiendo desde abajo por difusión. En el método "cascada", se utilizan torres de 15 a 30 metros de altura llenas de piedras calizas y silicosas. El líquido se dejaba caer por la parte de arriba y también por pequeñas regaderas se inyectaba SO<sub>2</sub>. Finalmente el último paso del proceso es la evaporación del líquido resultante, para concentrar los taninos.

Se pueden realizar en tanques cerrados o abiertos (esto último está prohibido para los taninos decolorados porque se emite SO<sub>2</sub> a la atmósfera), que se calientan con un agitador que constantemente evita que el tanino se deposite en el fondo. El proceso se lleva a cabo hasta obtener la concentración deseada.

El ácido Gamma-aminobutírico (GABA) presente en la composición objeto de la presente invención, se puede adquirir de forma comercial o bien por síntesis bien conocidas por los expertos en la materia, en particular en química orgánica.

#### EJEMPLOS DE REALIZACIÓN PREFERIDA

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan a continuación sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Los niños del grupo estudio son niños de 5 a 10 años (edad en que ya es habitual un control nocturno completo de la emisión de orina) afectos de enuresis simple, es decir sin trastornos asociados como diabetes, infecciones urinarias, malformaciones urogenitales ó nerviosas ó estreñimiento. Se calcula para este estudio piloto una muestra de 12 niños por grupo. Se realiza el estudio en dos grupos: a un grupo se le administrará la aromaterapia con la composición objeto de la presente invención y al otro grupo (grupo placebo) se le administrará únicamente aromaterapia, pero sin los componentes esenciales de la composición objeto de la presente invención. En el grupo de estudio se utilizarán extractos de lúpulo con la siguiente composición: aceite de almendra dulce, acetato de tocoferilo, palmitato de ascorbilo, 2% de aceite esencial de *Humulus lupulus*. Cada vial contiene 20 ml.

Se seleccionarán los voluntarios de conformidad con los tutores para someterlos al estudio que a continuación se detallan:

1. Grupo Placebo, con la suministración de los mismos compuestos sin los principios activos de la composición, es decir, sin efectos terapéuticos.

2. Grupo Estudio, a este grupo se le suministrará la composición objeto de la presente invención.

La recogida de datos se hizo de conformidad con las normas sobre experimentación humana cumpliendo el código de Nuremberg, las declaraciones de Helsinki (1964), de Tokio (1975), Venecia (1983), Hongkong (1989), Sydney y directiva complementaria, directiva 91/507/CE, R.D. 561/1993, convenio de Bioética del Consejo de Europa (BOE 20-10-99), y código de Ética y Deontología médica vigente. A cada paciente se le solicitó un permiso por escrito para poder realizar el estudio de contraste de información.

### Metodología

Quando el niño se acuesta por la noche, colocar un total de 12 ó 14 gotas diarias en una o dos toallitas desmaquillantes, o en algodón. Las toallitas se colocarán en la mesita de noche ó en su defecto lo más cerca posible del niño, con la puerta de la habitación casi cerrada ó cerrada (para potenciar su efecto).

Se efectuará una recogida de datos en un diario en el que los padres anotaran los días en los sujetos han tenido escape de orina por la noche y la cantidad aproximada (mucho, bastante, poco). Se plantea el estudio en tres periodos:

- 1º: 7 días en situación basal (placebo),
- 2º: 7 días con la composición objeto de la presente invención, y
- 3º: 7 días después de retirar dicha composición.

Un total de 3 semanas de experimentación con los dos grupos simultáneamente (el Placebo y el de Estudio), dieron los siguientes resultados. Una vez recibidos los diarios de los sujetos con las anotaciones de la incidencia de orinarse en la cama, se inició la fase de análisis. Tras analizar los 6 grupos de datos se obtuvieron resultados altamente beneficiosos en el caso de la administración de la composición objeto de la presente invención frente al Placebo; de tal forma que para el grupo Placebo solo dos de los sujetos dejaron de orinarse mientras que en el grupo de Estudio controlaron la enuresis nada menos que 10 sujetos durante la semana de tratamiento y 7 de ellos durante la semana posterior.

Con los resultados obtenidos en el grupo de estudio, se observa que en condiciones basales un 100% de sujetos se orinan, y en condiciones de aplicación de la composición objeto de la presente invención un 20% se orinan y un 80% han dejado de orinarse. Por lo que se puede concluir que la incidencia de orinarse en la cama ha bajado considerablemente en el grupo de estudio respecto al grupo placebo.

De acuerdo con un primer objeto importante, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende una mezcla de flavonoides entre el 0,5% - 20% en peso, taninos condensados o proantocianidinas entre el 2% - 20% en peso y ácido Gamma-aminobutírico (GABA) entre el 0,3% - 60% en peso, sobre el total de la composición. De forma preferida comprende al menos un 50% de un extracto de *Humulus lupulus*; de forma preferida, los flavonoides son rutina y comprende adicionalmente vitamina E y B; de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%.

Concretamente, la composición objeto de la presente invención comprende preferentemente colina (vitamina B) como precursor de acetilcolina, neurotransmisor que desempeña un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria. La colina es fundamental para el funcionamiento cardiovascular y cerebral y no solamente forma parte de la acetilcolina sino también de la fosfatidilcolina. Asimismo contribuye al desarrollo de la membrana celular y al desplazamiento de lípidos y nutrientes entre las células.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso, de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%:

- 50 - 75% de extracto de *Humulus lupulus*,
- 2% de extracto de aceite esencial de *Humulus lupulus*,
- 20 - 50 % de Aceite de almendra dulce,
- 0,1 - 0,5% de acetato de tocoferilo, y

## ES 2 423 254 A1

- 0,1 - 0,2% de palmitato de ascorbilo.

De acuerdo con otro aspecto, la composición objeto de la presente invención, se administra en forma de líquido inhalable, parche, comprimido, cápsula, inyectable y/o gel.

5

De acuerdo con otro aspecto esencial, la composición objeto de la presente invención, se caracteriza porque la dosis en poblaciones infantiles es de 50 mg por kg de peso corporal del sujeto.

10

De acuerdo con otro aspecto esencial, la composición objeto de la presente invención, se caracteriza porque la dosis en adultos se encuentra entre 10 y 4.000 mg por día para un sujeto adulto.

15

De acuerdo con otro aspecto esencial, la composición objeto de la presente invención, se caracteriza porque el intervalo de dosificación en adultos es desde 100 mg tres veces por día hasta 1.000 mg cuatro veces por día.

De acuerdo con otro aspecto esencial, la presente invención se refiere a un medicamento para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende la composición objeto de la presente invención así como el uso de dicha composición para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis, en particular para la enuresis e incontinencia infantil y adulta.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis **caracterizada porque** comprende una mezcla de flavonoides entre el 0,5% - 20% en peso, taninos condensados o proantocianidinas entre el 2% - 20% en peso y ácido Gamma-aminobutírico (GABA) entre el 0,3% - 60% en peso, sobre el total de la composición.
- 2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada porque** adicionalmente comprende al menos 50% de un extracto de *Humulus lupulus*, de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%.
- 3.- Composición según la reivindicación 1 **caracterizada porque** los flavonoides son rutina.
- 10 4.- Composición según la reivindicación 1 **caracterizada porque** comprende adicionalmente vitamina E y B, de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%.
- 5.- Composición según la reivindicación 4 **caracterizada porque** la vitamina B es colina.
- 15 6.- Composición según la reivindicación 2 **caracterizada porque** comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso, de manera que los valores individuales de los porcentajes de los distintos componentes de la composición son tales que el total de la composición nunca supere el 100%:
- 50 - 75% de extracto de *Humulus lupulus*,
  - 2% de extracto de aceite esencial de *Humulus lupulus*,
  - 20 - 50 % de Aceite de almendra dulce,

20 - 0,1 - 0,5% de acetato de tocoferilo, y

  - 0,1 - 0,2% de palmitato de ascorbilo.
- 7.- Composición según las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** se administra en forma de líquido inhalable, parche, comprimido, cápsula, inyectable y/o gel.
- 25 8.- Composición según las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** la dosis en poblaciones infantiles es de 50 mg por kg de peso corporal del sujeto.
- 9.- Composición según las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** la dosis en adultos son entre 10 y 4.000 mg por día para un sujeto adulto.
- 10.- Composición según la reivindicación 9 **caracterizada porque** el intervalo de dosificación en adultos es desde 100 mg tres veces por día hasta 1.000 mg cuatro veces por día.
- 30 11.- Medicamento para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende la composición de las reivindicaciones 1 a 7.
- 12.- Uso de la composición de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis.
- 35 13.- Uso según la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis infantil.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201230242

②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.02.2012

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 02085393 A1 (BERKEM) 31.10.2002, página 1, líneas 30-36; página 2, líneas 15-20.	1,2,6,7,11,12
A	WO 2009089442 A1 (U.S. NUTRACEUTICALS, LLC D/B/A VALENSA INERNATIONAL) 16.07.2009, páginas 2-5; página 8, [0025]; página 10, [0033]; reivindicaciones 4,6,14.	1-5
A	ES 2341059 T3 (WARNER-LAMBERT COMPANY L.L.C.) 14.06.2010, página 3; reivindicaciones 1,5.	1,7,11,12

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
15.11.2012

Examinador  
A. Sukhwani

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K36/185** (2006.01)

**A61K31/197** (2006.01)

**A61K31/353** (2006.01)

**A61K31/7048** (2006.01)

**A61P13/10** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, CAPLUS, NAPRALERT, PASCAL, SCISEARCH

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.11.2012

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1 - 13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1 - 13	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

#### Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende una mezcla de flavonoides entre el 0,5% y el 20% en peso, taninos condensados o proantocianidinas entre el 2% y el 20% y ácido Gamma-aminobutírico (GABA) entre el 0,3% y el 60% en peso, sobre el total de la composición (reivindicación 1).

La composición comprende adicionalmente al menos 50% de extracto de *Humulus lupulus*, de manera que los porcentajes de los distintos componentes son tales que la composición nunca supere el 100% (reiv. 2).

Los flavonoides son rutina (reiv. 3). La composición comprende adicionalmente vitamina E y B (reiv. 4) siendo la vitamina B colina (reiv. 5).

La composición según la reivindicación 2 comprende (reivindicación 6):

- 50 - 75% de extracto de *Humulus lupulus*
- 2% de extracto de aceite esencial de *Humulus lupulus*
- 20 - 50% de aceite de almendra dulce
- 0,1 - 0,5% de acetato de tocoferilo, y
- 0,1 - 0,2% de palmitato de ascorbilo.

La composición se administra en forma de líquido inhalable, parche, comprimido, cápsula, inyectable y/o gel (reiv. 7). La dosis en poblaciones infantiles es de 50 mg por kg de peso corporal (reiv. 8). La dosis en adultos es de 10 a 4000 mg al día dosificados de tres a cuatro veces al día (reivs. 9 y 10).

También es objeto de protección el medicamento para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende la composición reivindicada (reiv. 11) y el uso de la composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis (reiv. 12) infantil (reiv. 13).

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 02085393 A1 (BERKEM)	31.10.2002
D02	WO 009089442 A1 (U.S. NUTRACEUTICALS, LLC D/B/A VALENSA INERNATIONAL)	16.07.2009
D03	ES 2341059 T3 (WARNER-LAMBERT COMPANY L.L.C.)	14.06.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración****NOVEDAD**

Los documentos **D01** y **D02** citados se refieren a tratamientos de problemas urinarios con extractos que comprenden *Humulus lupulus*. En efecto,

- **D01** divulga extractos de lúpulo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de variaciones hormonales durante la menopausia, entre ellos la incontinencia urinaria (página 1, líneas 30-36; página 2, líneas 15-20).
- **D02** se refiere al zumo de arándano para controlar y mejorar las infecciones del tracto urinario que incorpora otros componentes como ascórbico, tocoferoles (páginas 2-4). Divulga que las protocianidinas pueden derivar de otras plantas entre ellas del *Humulus lupulus* (hop) (página 5, línea 2; página 8, [0025]; página 10,[0033]; reivindicaciones 4, 6, 14).
- **D03** divulga un tratamiento de la incontinencia urinaria con composiciones que comprenden un análogo de GABA, es decir, cualquier compuesto derivado de o basado en ácido gamma-aminobutírico (pagina 3; reivindicaciones 1, 5).

Ninguno de los documentos citados **D01** a **D03** divulgan en la misma composición flavonoides, taninos condensados o proantocianidinas y GABA ni tampoco rutina o el extracto de *Humulus lupulus* en al menos un 50% de la composición tal como lo hace la solicitud en estudio.

Por eso, a la vista de los documentos D01 a D03, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 13** son nuevas de acuerdo al Artículo 6 LP 11/86.

**ACTIVIDAD INVENTIVA**

El objeto de obtener una composición farmacéutica para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende una mezcla de flavonoides, taninos condensados y GABA, en donde los flavonoides son rutina y el extracto de *Humulus lupulus*, esté al menos en un 50% no resulta obvio para el experto en la técnica. Así,

El documento **D01** es el más relevante porque divulga extracto de lúpulo en un medicamento para problemas menopáusicos siendo uno de los problemas la incontinencia urinaria, pero no divulga la asociación de flavonoides, taninos ni GABA, ni el porcentaje del extracto de lúpulo en la composición ni que se use en incontinencias infantiles (página 2, líneas 15-20).

Los otros documentos se refieren al lúpulo, rico en protocianidinas, citado entre otras plantas como opcional y para infecciones del tracto urinario (**D02**) o se refieren a GABA utilizada en tratamientos de incontinencia (**D03**).

Con las divulgaciones de los documentos citados no resulta evidente para el experto en la técnica llegar a la composición de flavonoides, taninos y GABA reivindicada, ni a extracto de *Humulus lupulus* en los porcentajes reivindicados.

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D03, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 13** tienen actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.