

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
22 de agosto de 2013 (22.08.2013) WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2013/121061 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 36/185 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2013/070022
- (22) Fecha de presentación internacional:
22 de enero de 2013 (22.01.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P201230242
15 de febrero de 2012 (15.02.2012) ES
- (71) Solicitante: LABORATEC, S.L. [ES/ES]; Ptda.
Madrigueres Nord, 16, Denia, E-03700 Alicante (ES).
- (72) Inventor: LLOBREGAT AGUSTÍ, Juan Carlos; Ptda.
Madrigueres Nord, 16, Denia, E-03700 Alicante (ES).
- (74) Mandatario: ISERN JARA, Jorge; Avda. Diagonal, 463
Bis 2 Planta, E-08036 Barcelona (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING URINARY INCONTINENCE AND ENURESIS

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE INCONTINENCIA URINARIA Y ENURESIS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for treating urinary incontinence and/or enuresis, which comprises at least 0.5-20 wt % of a mixture of flavonoids, 2-20 wt % of condensed tannins or proanthocyanidins and 0.3- 60 wt % of gamma aminobutyric acid (GABA), with respect to the total composition. Said composition additionally comprises at least 0% of a Humulus lupulus extract. The present invention also relates to the use of said composition for preparing a medicine for treating incontinence and/or enuresis, in particular enuresis in children, as well as in adults or the elderly who have urine leaks such as incontinence due to stress or urgency.

(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 0% 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.



WO 2013/121061 A1

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

DESCRIPCIÓN

5 **OBJETO DE LA INVENCION**

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.

10 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.

15 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*.

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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
25 es incapaz de retener la orina.

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
30 y reduce la calidad de su vida.

5 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:

- 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,
- 10 – Diurna,
- Nocturna,
- Mixta: en ambos momentos del día, y
- De estrés o de esfuerzo: en adultos de 30 años a 60 años aproximadamente.

15 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.

20 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,

25 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

30 se basan en la detección de orina para enseñar al niño a relacionar la sensación de vejiga llena con el despertarse.

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.

5 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.

10

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.

15

20

25

30

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

5 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

10 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).

Por último, las modalidades de tratamiento alternativos, como la acupuntura y la

15 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).

20 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 α , humulina o lupulina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

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

30 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.

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.

Se han aislado los principales componentes activos de la planta del lúpulo que son: los flavonoides, chalconas y ácido α , 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.

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.

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

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

5 – 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.

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

15 – 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.

20 – 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.

25 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.

30

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 SO₂ 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 SO₂. 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 SO₂ 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 tocoferil, 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

Cuando 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),

5 2º: 7 días con la composición objeto de la presente invención, y

3º: 7 días después de retirar dicha composición.

10 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
15 nada menos que 10 sujetos durante la semana de tratamiento y 7 de ellos durante la semana posterior.

20 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.

25 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
30 rutina.

Concretamente, la composición objeto de la presente invención comprende preferentemente colina 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.

5

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%:

10

- 50 - 80% 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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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.

5

REIVINDICACIONES

- 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*.
- 3.- Composición según la reivindicación 1 **caracterizada porque** los flavonoides son rutina.
- 4.- Composición según la reivindicación 1 **caracterizada porque** comprende adicionalmente vitamina E y B.
- 5.- Composición según la reivindicación 4 **caracterizada porque** la vitamina B es colina.
- 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 - 80% 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.
- 7.- Composición según las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** se administra en forma de líquido inhalable, parche, comprimido, cápsula, inyectable y/o gel.
- 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.

11.- Medicamento para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis que comprende la composición de las reivindicaciones 1 a 7.

5 12.- Uso de la composición de las reivindicaciones 1 a 10 para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis.

13.- Uso según la reivindicación 12 para tratamiento de incontinencia urinaria y/o enuresis infantil.

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2013/070022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02085393 A1 (BERKEM) 31.10.2002, page 1, lines 30-36; page 2, lines 15-20	1, 2, 6, 7, 11, 12
A	WO 2009089442 A1 (U.S. NUTRACEUTICALS, LLC D/B/A VALENSA INERNATIONAL) 16.072009, pages 2-5; page 8, [0025]; page 10, [0033]; claims 4, 6, 14	1 - 5
A	ES 2341059 T3 (WARNER-LAMBERT COMPANY L. L. C.) 14.06.2010, page 3; claims 1, 5	1, 7, 11, 12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
07 May 2013 (07.05.2013)

Date of mailing of the international search report
(09/05/2013)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

A. Sukhwani

Telephone No. 91 3495473

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12 - 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 - 13 are drafted in such a way that they relate to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under the provisions of PCT Rule 67.1 (iv), concerning a method for treatment of the human or animal body by therapy. Nevertheless, the search was carried out with respect to these claims, on the basis of the use of the composition as part of a medicament.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2013/070022

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO02085393 A1	31.10.2002	US2005019438 A1 EP1381379 A1 CA2445087 A1 FR2823672 A1 FR2823672 B1	27.01.2005 21.01.2004 31.10.2002 25.10.2002 12.03.2004

WO2009089442 A1	16.07.2009	US2011064706 A1 US2009226548 A1 KR20100105769 A DE202009018155U DE112009000125T AU2009204006 A1 US2009180999 A1	17.03.2011 10.09.2009 29.09.2010 07.04.2011 31.03.2011 16.07.2009 16.07.2009

ES2341059T T3	14.06.2010	AU2005200619 A1 US6992109 B1 ZA200107425 A WO0061135 A1 TR200102837T T2 JP2002541198 A HU0200738 A2 HU0200738 A3 ES2313880T T3 EP1977745 A1 EP1171114 A1 CA2362026 A1 AU779262B B2 AU2741600 A AT463242T T AT413872T T	10.03.2005 31.01.2006 26.02.2003 19.10.2000 21.03.2002 03.12.2002 29.07.2002 28.03.2003 16.03.2009 08.10.2008 16.01.2002 19.10.2000 14.11.2000 14.11.2000 15.04.2010 15.11.2008

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/185 (2006.01)
A61K31/197 (2006.01)
A61K31/353 (2006.01)
A61K31/7048 (2006.01)
A61P13/10 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2013/070022

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
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

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
07 Mayo 2013 (07.05.2013)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
09 de mayo de 2013 (09/05/2013)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
A. Sukhwani

N° de teléfono 91 3495473

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones n^{os}: 12 - 13 se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Las reivindicaciones 12 - 13 están redactadas de forma que se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1) iv) PCT, sobre método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. A pesar de ello, la búsqueda se ha hecho en estas reivindicaciones basándose en el uso de la composición como parte de un medicamento.

2. Las reivindicaciones n^{os}: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. Las reivindicaciones n^{os}: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n^{os}:
4. Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n^{os}:

Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070022

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO02085393 A1	31.10.2002	US2005019438 A1 EP1381379 A1 CA2445087 A1 FR2823672 A1 FR2823672 B1	27.01.2005 21.01.2004 31.10.2002 25.10.2002 12.03.2004

WO2009089442 A1	16.07.2009	US2011064706 A1 US2009226548 A1 KR20100105769 A DE202009018155U DE112009000125T AU2009204006 A1 US2009180999 A1	17.03.2011 10.09.2009 29.09.2010 07.04.2011 31.03.2011 16.07.2009 16.07.2009

ES2341059T T3	14.06.2010	AU2005200619 A1 US6992109 B1 ZA200107425 A WO0061135 A1 TR200102837T T2 JP2002541198 A HU0200738 A2 HU0200738 A3 ES2313880T T3 EP1977745 A1 EP1171114 A1 CA2362026 A1 AU779262B B2 AU2741600 A AT463242T T AT413872T T	10.03.2005 31.01.2006 26.02.2003 19.10.2000 21.03.2002 03.12.2002 29.07.2002 28.03.2003 16.03.2009 08.10.2008 16.01.2002 19.10.2000 14.11.2000 14.11.2000 15.04.2010 15.11.2008

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K36/185 (2006.01)

A61K31/197 (2006.01)

A61K31/353 (2006.01)

A61K31/7048 (2006.01)

A61P13/10 (2006.01)