



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104254338 B

(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201380009507.7

(22)申请日 2013.01.22

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104254338 A

(43)申请公布日 2014.12.31

(30)优先权数据
P201230242 2012.02.15 ES

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.08.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/ES2013/070022 2013.01.22

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/121061 ES 2013.08.22

(73)专利权人 拉伯拉特克公司
地址 西班牙阿利坎特

(72)发明人 朱安-卡洛斯·洛布里加特-奥古斯提

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 刘培培 黎艳

(51)Int.Cl.
A61K 31/353(2006.01)
A61K 31/197(2006.01)
A61K 31/7048(2006.01)
A61K 36/185(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)

(56)对比文件
EP 1889612 A2, 2008.02.20,
WO 0061135 A1, 2000.10.19,
JP 2003088335 A, 2003.03.25,
CN 1867327 A, 2006.11.02,
朱丹. 酒花的化学成分及药理作用.《中国药业》.2008,第17卷(第21期),第1-3页.
应雀森. 啤酒花的化学成分、药理作用与临床应用.《国外医药 植物药分册》.2008,第23卷(第4期),第139页左栏第1、3段,第141页右栏倒数第2段.

审查员 欧洋

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

用于治疗尿失禁和遗尿症的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物组合物,其总成分包括:至少0.5-20 wt%的类黄酮混合物;2-20 wt%缩合单宁或原花色素;以及,0.3-60 wt% γ -氨基丁酸(GABA)。所述组合物还包括至少50%的啤酒花提取物。本发明还涉及所述组合物在制备用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物中的用途,尤其是儿童遗尿症以及漏尿的成人或老年人(例如由于压力或紧迫感而尿失禁)。

1. 用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由如下成分组成:0.5-20wt%的类黄酮混合物;2-20wt%缩合单宁或原花色素;0.3-60wt% γ -氨基丁酸(GABA);以及至少50%的啤酒花提取物;其中,所述类黄酮为芦丁。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述组合物以可吸入液体的形式给药。

3. 用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物产品,其特征在于,所述药物产品含有权利要求1或2所述的组合物。

4. 根据权利要求1或2所述的组合物在制备用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物中的用途。

5. 权利要求4所述的用途,其特征在于,所述药物为用于治疗尿失禁和/或婴幼儿遗尿症的药物。

用于治疗尿失禁和遗尿症的药物组合物

[0001] 发明目的

[0002] 本发明的目的在于,提供一种用于治疗婴幼儿和成人尿失禁的药物组合物,及其在治疗所述症状中的用途。

[0003] 所述组合物可治疗遗尿症,包括出现尿失禁的儿童,以及漏尿的成人或老年人(例如由于压力或紧迫感而尿失禁)。

[0004] 为此,使用一种药物组合物,其总成分包括:至少0.5-20 wt%的类黄酮混合物;2-20 wt%缩合单宁或原花色素;以及,0.3-60 wt% γ -氨基丁酸(GABA)。所述组合物还包括至少50%的啤酒花提取物。

背景技术

[0005] 尿失禁(UI)是指在不适当的时间和地点无意识地排尿,且该状况的数量或频率足以给具有该状况的个体带来问题,并可能对其活动和社会关系形成限制。受到该症状影响的个体会感到紧急而突然的尿意,但却无法忍尿。

[0006] 漏尿可能由无意识的状态引起,例如打喷嚏、大笑、某些用力或进行某种体育锻炼的时候。尿失禁会带来卫生、社会和心理问题,因为它影响到患者的日常活动,还会降低生活质量。

[0007] 尿失禁本身并非一种病症,而是与许多病症有关的膀胱充盈期改变的后果。其可能由糖尿病、脑血管意外、多发性硬化、帕金森症、某些手术或甚至孕期引起。

[0008] 一般而言,尿失禁可以是:

[0009] -原发性:即儿童从来就无法控制排尿;

[0010] -继发性:即在能控制排尿一段时间后,无法再控制排尿;

[0011] -昼发性;

[0012] -夜发性;

[0013] -混合性:即白天和夜间均发生;以及

[0014] -压力或用力导致:在约30-60岁成年人中发生。

[0015] 此外,还有一系列因素可能使得患者发生或倾向于发生这一症状,如体质问题,例如膀胱小或肌肉弱。

[0016] 为了控制这一症状,目前的现有技术中使用了各种可选的缓和和技术,例如药物治疗(Hattori T., Drug treatment of urinary incontinence. Drugs of Today, 1998, 34 (2):125-138),如市售产品Minurin[®],其中含有醋酸去氨加压素,用于为具有正常浓缩尿液能力的患者(超过5岁龄的儿童)治疗中枢性尿崩症和原发性夜间遗尿症。但是,这些疗法通常有一些副作用,因为去氨加压素的作用机制在于减少肾产生的尿液量,因此该疗法并不十分理想。

[0017] 此外,且主要对于婴幼儿群体,还会伴有控制技巧的学习,以及基于探测尿液的报警装置的应用(Mowrer或Pipistop[®]装置),这些方法均是基于通过教儿童将膀胱充盈感与苏醒联系起来从而产生尿意的原理。

[0018] 同时,还已知成人或老年人的尿失禁中发生膀胱失控,并涉及显著的心理和社会影响,且可能严重地影响患者的生活方式。

[0019] 由此一来,基于目前的现有技术,有必要提供一种用于治疗该症状的有效药物组合物,其不存在现有技术中的副作用,且能有效地防止婴幼儿的遗尿症以及婴幼儿和成人的尿失禁。

[0020] 论及小儿遗尿症,必须承认“尿床”是一个十分常见的问题(影响到约5-10%的7龄儿童)(Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. Br J Urol (1996) 78:602-606)且可能持续至青少年时期,甚至偶尔还可能持续至成年。年轻男孩比年轻女孩更容易受此影响,且可能存在家族因素。有3种相关病理学原理得到足够科学证据支持,因此应当考虑,即:夜间多尿症、膀胱逼尿肌夜间功能亢进,以及苏醒阈值高。所有这些原理均可能基于脑干水平的潜在失调。

[0021] 治疗单纯性遗尿症(即没有例如糖尿病、肾病或泌尿生殖器官变形等潜在因素)的第一线疗法是遗尿症警报器,其具有明确的治疗潜力,但需要许多努力和毅力。为此,许多家庭无法充分实施该方法。在这些情况下,去氨加压素可能成为选定的治疗方法。去氨加压素风险小,不良反应小,但是,其可能引起低钠血症,若低钠血症与过度摄入液体相结合,就极可能导致严重后果(Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr (1996) 155:959-962.)。对于不响应去氨加压素的儿童,抗胆碱能类(奥昔布宁、托特罗定和丙哌维林)也可用于辅助治疗(Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Copien 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)。这些药物不具有显著毒性,但是却可能产生或加重便秘。丙咪嗪是一种三环抗抑郁剂,被用作抗神经炎药物。研究表明其反应率为约50%。造成该效果的原因并不非常清楚,但是,最可能的原因是其关联到大脑的去甲肾上腺素激活作用(Gepertz S, Nevéus T Imipramine for therapy resistant enuresis:a retrospective evaluation. J Urol (2004) 171:2607-2610)。丙咪嗪仅用于治疗耐去氨加压素的遗尿症,主要是因为其造成情绪波动的副作用令人不适,且该副作用频繁,且过量用药可能导致生命危险(Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol (2000) 10:321-325)。

[0022] 最后,替代治疗形式,例如针灸和催眠疗法也很普遍,但是其应用并无科学证据支撑,无法证明其可用作标准疗法(Glazener CM, Evans J, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Data base Syst Rev (2005) 18)。

[0023] 基于此,本发明中提供了一种基于啤酒花提取物(*Humulus lupulus*)的药物组合物,其中至少包含药学有效剂量的 γ -氨基丁酸(GABA)、类黄酮(例如芦丁)和缩合单宁,以及其他啤酒花提取物的固有成分(例如查尔酮、a酸、优泌林或蛇麻素)

具体实施方式

[0024] 本发明涉及一种用于治疗婴幼儿尿失禁和成人尿失禁的组合物。

[0025] 所述组合物的活性物质由混合物组成,该混合物至少由下列成分组成:具有血管舒张和天然抗利尿性质的类黄酮(芦丁)、具有收敛性质的缩合单宁或原花色素,以及作为大脑神经传递介质并与治疗焦虑有关的 γ -氨基丁酸(GABA)。所述成分可来自植物(例如啤酒花)提取物。

[0026] 啤酒花(*Humulus lupulus*)是大麻科(Cannabaceae)葎草属(*Humulus*)的3种植物种之一。其可在野外森林边缘或河岸的林下灌木中找到;其叶片为深绿色,具有3-5个锯齿状裂片。啤酒花的雄花和雌花开在不同的植株上,前者是黄绿色圆锥花序,后者是鲜绿色菜蓟花序。这是一种富有活力的雌雄异体植物,可长至8米高,其茎秆是缠绕性,每年一生,可缠绕在任何支架上。

[0027] 啤酒花的主要活性成分已从该植物中分离出来,即:类黄酮、查尔酮以及对革兰氏阳性菌具有温和抗菌作用且促进麦芽酵母活动的 α -酸。使用该植物的未受精雌花。在其小苞片基部,有数个含有蛇麻素的腺体。

[0028] 啤酒花在传统上曾多年用于治疗各种身体和心理的疾病和刺激;这种多年生藤蔓植物的花由于其天然镇静性质而被利用。啤酒花用于缓解由神经过敏和神经紧张所引起的偶发性睡眠问题(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)。高剂量的啤酒花可减少入睡时间,辅助健康睡眠功能。啤酒花的雌花序或球果中含有优泌林和蛇麻素,能在不影响注意力、反应能力或导致成瘾的前提下达到心情平静的一般状态。

[0029] 啤酒花这种植物无副作用,也不会与其他药物相互作用;其在本文撰写时的已知可能治疗用途包括:

[0030] - 抗焦虑药:GABA起到神经递质抑制剂的作用,对中枢神经系统具有镇定作用。

[0031] - 睡眠诱导剂:其对失眠的作用可能是源于其对神经系统和大脑的镇定作用。

[0032] - 镇痉剂:在某些痉挛或运动失常(例如癫痫或迟发性运动障碍)中,常存在GABA缺乏。

[0033] - 降压药:GABA可帮助调节某些高血压相关的心血管机制。

[0034] - 收敛剂:缩合单宁对内用和外用均具有收敛性质。对于内用,缩合单宁用作抗利尿剂,这是由于其可起到一定的抗菌作用,因为它可令引起感染的微生物所分泌的胞外酶沉淀,因而可用于感染性腹泻。

[0035] - 血管收缩剂性质:缩合单宁还可在内用和外用中用于治疗血管病症(例如静脉曲张或痔疮)和小伤口。在外用中,其可用于各种皮肤问题,用于某些皮肤病以及化妆品中的收敛性化妆水。

[0036] - 血小板聚集抑制剂:芦丁可抑制血小板凝集,降低血管通透性,稀释血液并促进循环。

[0037] 此外,本发明的研究人员从实验中发现,通过选取该药用物种(啤酒花)的各种成分,可获得一种药物组合物,该药物组合物能够缓解儿童、成人和老年人的尿失禁;从药理学角度来看,这对本领域技术人员来说并非显而易见,因此是完全新颖且具有创造性的。

[0038] 本发明的发明人确定了芦丁在作为本发明目的的药物组合物中的基本作用。芦丁是名为槲皮黄酮的黄酮醇和名为芦丁糖的二糖之间形成的葡萄糖苷。芦丁的形成是基于该二糖和槲皮黄酮的羟基之间产生的连接。芦丁抑制血小板聚集,降低血管通透性,稀释血液并改善循环。

[0039] 芦丁还具有抗炎活性,抑制醛糖还原酶(一种常见于眼睛和身体其他部分的酶)活性。另一方面,芦丁有助于将葡萄糖转化为山梨醇,强化毛细血管且减轻血友病症状。此外,它还有助于防止双腿的不适水肿。芦丁,作为一种阿魏酸,可降低氧化后的低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的细胞毒性,降低冠心病风险。还有些证据显示,芦丁可用于治疗痔疮、静脉曲张和微血管病。

[0040] 另一方面,作为本发明目的的所述组合物中含有缩合单宁或原花色素,又称非水解性单宁,因为它们很难水解。这些类型的单宁产生于植物的正常代谢中,因此被认为是生理性的,且广泛分布于植物界中。

[0041] 单宁是多酚类化合物,通常是复杂的,源于植物,具有相对较高的分子量,味涩;可用于将皮制为皮革(即鞣革),该性质已为人所知并利用达数世纪,这是因为它能与大分子(例如碳水化合物和蛋白)结合。其可与重金属、蛋白和生物碱盐共沉淀。

[0042] 单宁是水溶性化合物,有时在水中生成胶体溶液,也可溶于乙醇和丙酮,且不溶于非极性有机溶剂。

[0043] 在单宁的药物活性中,我们可以强调其在内用和外用中的收敛性质。对于内用,单宁可用作抗利尿剂,这是由于其可起到一定的抗菌作用,因为它可令引起感染的微生物所分泌的胞外酶沉淀,因而可用于感染性腹泻。单宁还具有血管收缩剂性质,因此可在内用和外用中用于治疗血管病症(例如静脉曲张或痔疮)和小伤口。在外用中,其可用于各种皮肤问题,用于某些皮肤病以及化妆品中的收敛性化妆水。

[0044] 本发明的第三种必要成分是 γ -氨基丁酸(GABA),其为主要大脑神经递质抑制剂,由谷氨酸在谷氨酸盐脱羧酶催化下的脱羧反应形成。GABA由脊髓的氨基丁酸能细胞(亦称为中间神经元)分泌;同时,小脑、基底神经节和大脑皮层的众多区域中也存在许多氨基丁酸能神经元。这些主要与治疗焦虑有关。

[0045] GABA类似物已知是中央神经系统紊乱症(例如癫痫、亨廷顿症、脑缺血、帕金森症、迟发性运动障碍和痉挛)的抗惊厥治疗中的有用药剂。据称,该化合物还可用作抗抑郁药、抗焦虑药和抗精神病药(WO 92/09560和WO 93/23383)。

[0046] 作为本发明的目的的组合物中的芦丁,可通过市售形式或通过啤酒花化学提取获得。对于芦丁的提取,可使用高极性有机溶剂,例如乙醇、乙酸乙酯(但需十分小心,因其加热后可与某些化合物反应)。随后,可使用极性递增的溶剂进行连续萃取,例如:己烷/氯仿(对于弱极性类黄酮),乙酸乙酯(对于中等极性类黄酮),丁炔醇(用于强极性类黄酮,以及具有广泛药学用途的、含有羟基和羟基功能团的类黄酮)。

[0047] 作为本发明的目的的该化合物中存在的缩合单宁,可通过市售形式或啤酒花化学提取来获得。缩合单宁的提取可以在例如开口罐、高压锅或浸滤系统中实施。无论采用何种方法,该提取产物均为带有非单宁杂质的深色浓缩液体。为了过滤,将该液体通过压力下的数层帆布,并在完成时以喷射热水来洗净。该过滤过程消除了杂质,得到透明液体,但仍为红色。下一步是通过基于二氧化硫的化学处理(又称亚硫酸化)进行脱色。亚硫酸化可通过

两种方法来实施,即所谓“阶梯”法和老式的“瀑布”法。在“阶梯”法中,液体从高处借重力下落,而SO₂从下方扩散上升。在“瀑布”法中,使用15-30米高并充满石灰石和硅质岩的塔。液体下落通过其上部,并用小喷头喷入SO₂。最后,该过程的最后一步是蒸发所得液体,从而浓缩单宁。

[0048] 这些方法可以在加热的闭合或开口罐中实施(脱色单宁不允许使用后者,因为SO₂会排放至大气中),并使用搅拌机来持续防止单宁向底部沉淀。持续该过程直至获得期望浓度。

[0049] 作为本发明目的的组合物中还含有 γ -氨基丁酸(GABA),其可通过市售形式或本领域技术人员(尤其是有机化学)所熟知的合成来获得。

[0050] 优选示范实施例

[0051] 下面将提供具体实施例,以说明本发明的核心思路。这些实施例仅出于说明目的,而不应理解为对本发明的权利要求的限制。

[0052] 接受研究的儿童群体为受到单纯性遗尿症影响的5-10岁龄儿童(该年龄普遍具有对夜间排尿的完全控制),亦即其遗尿症与糖尿病、尿路感染、泌尿生殖器官或神经畸形或便秘等紊乱失调无关。该预备实验中研究的样本为每组12个儿童,共2组:一组给予含有作为本发明目的的组合物芳香疗法的,而另一组(安慰剂组)仅给予芳香疗法,但不含有作为本发明目的的组合物必要成分。在实验处理组中,以以下组合物形式使用啤酒花提取物:甜杏仁油、醋酸生育酚、抗坏血酸棕榈酸酯、2% *Humulus lupulus* 精油。每瓶含有20ml。

[0053] 志愿者在监护人同意后参与本研究,本研究具体详情如下:

[0054] 1. 安慰剂组:提供不含本发明组合物活性成分(即无疗效)的相同化合物。

[0055] 2. 实验处理组:向该组提供作为本发明目的的组合物。

[0056] 本研究的数据采集遵守以下人体试验标准:纽伦堡守则、赫尔辛基宣言(1964)、东京宣言(1975)、威尼斯宣言(1983)、香港宣言(1989)、悉尼宣言及补充指示、91/507/EC指示、R.D. 561/1993、欧洲理事会生物技术协议(BOE 20-10-99)以及现行的道德规范和专业医学标准。

[0057] 试验方法

[0058] 当儿童夜间上床睡觉时,每天在1块或2块小卸妆纸巾或棉花中滴入总共12或14滴,将小纸巾放置在床头柜上,或在没有床头柜时,放置在离儿童最近的可能位置,将卧室门关紧或差不多关紧(以令其效果最大化)。

[0059] 数据的采集,是由父母将对象夜间尿床的天数和约计尿量(很多,一般,少)的记录在日记中。该研究计划包括3个阶段:

[0060] 第一阶段:7天,基线状态(安慰剂);

[0061] 第二阶段:7天,使用作为本发明目的的组合物;

[0062] 第三阶段:撤去所述组合物之后的7天。

[0063] 两组(安慰剂组和实验处理组)同时进行总共3周的实验,得出以下结果。当得到记录了对象尿床发生率的日记后,即开始分析阶段。在分析了该6组数据后,发现与安慰剂相比,作为本发明目的的组合物给药获得了良好的结果。在安慰剂组中,仅有2个对象停止了尿床,而在实验处理组中,超过10个对象在治疗周内控制住了遗尿症,另有7名在此后一周内也控制住了遗尿症。

[0064] 对实验处理组实验结果的观察表明,在基线状态下,100%的对象会尿;而在施用了作为本发明目的的组合物的情况下,20%仍会尿而80%停止。由此,可以得出结论,实验处理组的尿床发生率相对于安慰剂组大幅下降。

[0065] 在第一个重要目标中,本发明涉及一种用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物组合物,其总成分包括:至少0.5-20 wt%的类黄酮混合物;2-20 wt%缩合单宁或原花色素;以及,0.3-60 wt% γ -氨基丁酸(GABA)。所述组合物还包括至少50%啤酒花提取物。所述类黄酮优选为芦丁。

[0066] 具体而言,作为本发明目的的组合物的优选为含有胆碱作为乙酰胆碱前体,乙酰胆碱是在学习和记忆过程中具有重要作用的神经递质。胆碱在心血管和大脑功能起到基础作用,不仅形成部分乙酰胆碱,还有磷脂酰胆碱。同时,胆碱还有助于细胞膜形成和细胞间的脂类和营养转移。

[0067] 本发明的又一方面涉及一种用于治疗尿失禁和/或遗尿症的药物组合物,其包括下列以重量百分比所表示的成分,且所述组合物的不同成分各自的百分比值使得所述组合物的总百分比不超过100%:

[0068] - 50 - 75% 啤酒花提取物;

[0069] - 2%啤酒花精油提取物;

[0070] - 20-50%甜杏仁油;

[0071] - 0.1-0.5%醋酸生育酚;以及

[0072] - 0.1-0.2%抗坏血酸棕榈酸酯。

[0073] 本发明的另一方面中,作为本发明目的的组合物的特征在于,基于可吸入液体、贴剂、片剂、胶囊剂、注射和/或凝胶的形式给药。

[0074] 本发明的另一方面中,作为本发明目的的组合物的特征在于,对婴幼儿群体的剂量为每千克对象体重50mg。

[0075] 本发明的另一方面中,作为本发明目的的组合物的特征在于,对成人的剂量为每个成人对象每天10-4000mg。

[0076] 本发明的另一方面中,作为本发明目的的组合物的特征在于,对成人的给药间隔为从100mg每日三次至1000mg每日四次。

[0077] 本发明的另一方面中,本发明涉及一种用于治疗尿失禁和/或遗尿症并含有作为本发明目的的组合物的药物产品,还涉及所述组合物用于治疗尿失禁和/或遗尿症的用途,尤其是用于婴幼儿和成人遗尿症和尿失禁。